

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 19, №3

2020



**ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
2020, Т.19, №3**

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

Учредитель

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

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

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

ISSN 2225-6016

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

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

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

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

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

Адрес редакции и издателя

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

16+

Дата выхода 17.06.2020 г.
Формат 60×84/8. Гарнитура «Times»
Тираж 900 экз.

Цена свободная (отпускается по подписке)

Отпечатано:

в ООО «СГТ»

Россия, 214000, Смоленская область, г. Смоленск, ул. Маршала Жукова, 16
Тел.: (4812) 38-28-65, (4812) 38-14-53

Главный редактор

Р.С. Козлов,
член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор,
ректор Смоленского государственного медицинского университета

Административная группа:

В.В. Бекезин, докт. мед. наук, проф., зам. главного редактора
А.И. Данилов, канд. мед. наук, зам. главного редактора
А.В. Евсеев, докт. мед. наук, проф., зам. главного редактора

Редакционная коллегия:

А.В. Авчинников, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); И.И. Балаболкин, чл.-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); Р.С. Богачёв, докт. мед. наук, проф. (РФ, Калининград); А.В. Борсуков, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); И. Вавер, докт. фармац. наук, проф. (Польша, Варшава); В.А. Глотов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); В.В. Давыдов, докт. мед. наук, проф. (Украина, Харьков); А.И. Данилов, канд. мед. наук, асс. (РФ, Смоленск); 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. Миначов, 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, Санкт-Петербург); А.А. Очуренко, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); Т.А. Панкрушева, докт. фарм. наук, проф. (РФ, Курск); Л.С. Персин, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); В.А. Переверзев, докт. мед. наук, проф. (Республика Беларусь, Минск); А.Ю. Петренко, докт. мед. наук, проф. (Украина, Харьков); И.А. Платонов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); Л.С. Подымова, докт. пед. наук, проф. (РФ, Москва); В.Н. Прилепская, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); В.В. Рафальский, докт. мед. наук, проф. (РФ, Калининград); Т.В. Русова, докт. мед. наук, проф., (РФ, Иваново); В.Г. Сапожников, докт. мед. наук, проф. (РФ, Тула); В.А. Снежицкий, докт. мед. наук, проф. (Республика Беларусь, Гродно); 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. (Республика Витебск); А. Ювко, докт. хим. наук, проф. (Польша, Седлице)

Редакторы

М.А. Евсеева, В.Ю. Кирсанова

Отв. за on-line версию

И.М. Лединников

СОДЕРЖАНИЕ

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Разводовский Ю.Е., Смирнов В.Ю., Дорошенко Е.М., Бонь Е.И., Переверзев В.А., Максимович Н.Е., Семененя И.Н. Влияние совместного введения L-аргинина и n-нитро-L-аргининметилового эфира на фонд аминокислот и биогенных аминов гиппокампа крысы при субтотальной ишемии головного мозга Узлова Е.В., Зиматкин С.М. Распределение АТФ-синтазы в структурах мозга крысы

Бузник Г.В., Шабанов П.Д. Фармакотерапия нарушений астенического спектра у хирургических пациентов и пострадавших с сочетанными травмами с помощью сукцинатсодержащих препаратов

Бузник Г.В., Шабанов П.Д. Сравнение эффективности лечения астенических нарушений вследствие невротических и связанных со стрессом расстройств феназепамом и сукцинатсодержащими метаболическими протекторами

Яковлева Е.Е., Брусина М.А., Бычков Е.Р., Пиотровский Л.Б., Шабанов П.Д. Противопаркинсоническая активность новых лигандов глутаматного NMDA-рецепторного комплекса – производных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот

Лукьянова Ю.С., Покровский М.В., Гуреев В.В., Колесниченко П.Д. Сравнение фармакологической активности препаратов Венарус Плюс, Венарус и Детралекс 1000 мг

Барсукова Ю.Н., Мельникова О.А. Использование функции харрингтона для оптимизации состава гемостатического средства, содержащего наночастицы

Лямец Л.Л., Евсеев А.В., Данилов А.И. Математическое описание фармакокинетических зависимостей в фармакологических исследованиях

ОБЗОРЫ

Можейко Л.А. Морфофункциональная характеристика звездчатых клеток эндокринных островков поджелудочной железы

Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Фармакодинамика и клиническое применение нейропептида АКТГ₄₋₁₀

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Дехнич Н.Н., Шемеровский К.А., Сафонова К.А., Силинкина Е.Д., Баврина А.Е., Ивако К.Д., Львова П.О., Хардикова А.В., Абушов И.Г. Выявление факторов риска, влияющих на развитие брадиаритмии кишечника у студентов-медиков

Введенский Д.В., Гришечкин В.Ю., Микулич А.О. Морфометрические особенности непарных ветвей аорты у женщин

Пунин Д.А. Информативность вопросников САТ и mMRC у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при наличии сердечно-сосудистой патологии

Пунин А.А., Кравцова А.В., Прошина Д.А. Диагностика и лечение синдрома обструктивного сонного апноэ

Морозова Т.Г., Симакина Е.Н. ASL-перфузия печени при магнитно-резонансной томографии у пациентов с вирусными гепатитами

CONTENTS

MEDICO-BIOLOGICAL SCIENCES

ORIGINAL ARTICLES

Razvodovsky Yu.E., Smirnov V.Yu., Doroshenko E.M., Bon E.I., Pereverzev V.A., Maksimovich N.E., Semeneya I.N. Effect of combined administration of L-arginine and L-name on the spectrum of free amino acids and biogen amines in hippocampus of rats undergoing subtotal cerebral ischemia

Uzlova E.V., Zimatkin S.M. Distribution of ATP synthase in rat brain structures

Buznik G.V., Shabanov P.D. Pharmacotherapy of asthenic disorders in surgical patients and sufferers with combined injuries by means of succinate containing drugs

Buznik G.V., Shabanov P.D. Pharmacotherapy of asthenic disorders in neurotics and patients with stress-associated disorders by means of succinate containing drugs

Iakovleva E.E., Brusina M.A., Bychkov E.R., Piotrovsky L.B., Shabanov P.D. Antiparkinsonian activity of new ligands of the glutamate NMDA-receptor complex – imidazole-4,5-dicarboxylic acid derivatives

Lukyanova Yu.S., Pokrovskii M.V., Gureev V.V., Kolesnichenko P.D. Comparison of the pharmacological activity of Venarus Plus, Venarus and Detraleks 1000 mg

Barsukova Yu. N., Melnikova O.A. Use of the harrington function to optimize the composition of the hemostatic means containing nanoparticles

Lyamec L.L., Evseev A.V., Danilov A.I. Mathematical description of pharmacokinetic dependencies in pharmacological research

REVIEWS

Mozheiko L.A. Morphological and functional characterization of stellate cells in the endocrine islets of the pancreas

Pozhilova E.V., Novikov V.E. Pharmacodynamics and clinical application of ACTH₄₋₁₀ neuropeptide

CLINICAL MEDICINE

ORIGINAL ARTICLES

Dehnich N.N., Shemerovskij K.A., Safonova K.A., Silinkina E.D., Bavrina A.E., Ivako K.D., Lvova P.O., Khardikova A.V., Abushov I.G. Risk factors of intestinal bradyarrhythmia cases assessment among medical students

Vvedensky D.V., Grishechkin V.Yu., Mikulich A.O. Morphometric parameters of the aorta unpaired branches in females

Punin D.A. Informative value of CAT and mMRC questionnaires in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant cardiovascular pathology

Punin A.A., Kravtsiva A.V., Proshina D.A. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea syndrome

Morozova T.G., Simakina E.N. ASL-perfusion of the liver in magnetic resonance imaging in patients with viral hepatitis

- Молоткова С.А., Волк Т.Г., Гуревич О.В., Дехнич Н.Н. Клинический случай эритремии с трехростковой гиперплазией у пациентки молодого возраста 117 Molotkova S.A., Volk T.G., Gurevich O.V., Dehnych N.N. Clinical case of polycythemia vera with three-growth hyperplasia in a young patient
- Крутикова Н.Ю., Тешенков А.В., Крикова А.В., Дмитриева Е.В. Оценка состояния костной прочности у детей с латентной туберкулезной инфекцией методом количественной ультрасонометрии в амбулаторно-поликлинических условиях 122 Krutikova N.Yu., Teschenkov A.V., Krikova A.V., Dmitrieva E.V. Assessment of bone strength in tb-infected children with quantitative method of ultrasonometry in outpatient clinics
- Прилуцкая В.А., Сукало А.В., Гончарик А.В., Павловец М.В. Антропометрический и гормональный статус новорождённых от матерей с сахарным диабетом 127 Prilutskaya V.A., Sukalo A.V., Goncharik A.V., Pavlovets M.V. Anthropometric and hormonal characteristics of newborns from mothers with diabetes mellitus
- Андрюхина Е.Д., Мищеряков Е.Е., Семченкова М.Ю., Михалик Д.С., Бондаренкова О.А., Жуков Г.В. Влияние курения на минерализующую способность ротовой жидкости 135 Andryukhina E.D., Mishcheryakov E.E., Semchenkova M.Y., Mikhalik D.S., Bondarenkova O.A., Zhukov G.V. Impact of smoking on mineralizing ability of the oral fluid
- Кислякова Е.А., Ибрагимова Т.М., Гаджимурадова С.Г. Состояние идеомоторного праксиса у дошкольников и влияние на него их состояния здоровья и образа жизни 140 Kislyakova E.A., Ibragimova T.M., Gadzhimuradova S.G. Ideomotor praxis in preschool children and its impact on their health and lifestyle
- Сатторов Х.И., Ходжамуродов Г.М., Шаймонов А.Х., Хасанов М.А. Применение электростимуляции с целью идентификации моторных порций при проксимальных повреждениях нервов верхних конечностей 145 Sattorov H.I., Khojamurodov G.M., Shaimonov A.Kh., Khasanov M.A. Application of electrical stimulation to identify motor portions at proximal damage to upper extremities nerves
- Морозов М.В., Макаров Ю.А., Ермолаев И.В., Михалик Д.С., Жуков Г.В. Дивертикулярная болезнь ободочной кишки 150 Morozov M.V., Makarov Yu.A., Ermolaev I.V., Mikhalik D.S., Zhukov G.V. Diverticular colon disease
- Корнева Ю.С., Михайлов А.В., Виноградова Т.А. Сравнение морфологических изменений в почках при лечении фитопрепаратами экспериментальной модели мочекаменной болезни 157 Korneva Yu.S., Mikhailov A.V., Vinogradova T.A. Comparison of morphological changes in the kidneys during treatment with phytopreparations in an experimental model of urolithiasis
- Дмитриев И.В., Доросевич А.Е. Особенности геморрагических проявлений при неонатальном сепсисе 163 Dmitriev I.V., Dorosevich A.E. Features of hemorrhagic manifestations in neonatal sepsis
- ОБЗОРЫ*
- Бонь Е.И. Особенности психогенных нарушений сердечно-сосудистой системы 172 Bon L.I. Peculiarities of psychogenic disorders of the cardiovascular system
- Евсеев А.В., Авдеева Т.Г., Усачёв Р.К., Данилов А.И., Кречикова О.И. Перспективы изучения патогенетических механизмов течения послеоперационного периода у детей и подростков 178 Evseev A.V., Avdeeva T.G., Usachev R.K., Danilov A.I., Krechikova O.I. Prospects for studying the pathogenetic mechanisms of the postoperative period in children and adolescents
- Кесян Г.А., Уразгильдеев Р.З., Карапетян Г.С., Арсеньев И.Г., Левин А.Н., Кесян О.Г., Шуйский А.А. Эволюция методов лечения внутрисуставных переломов дистального метаэпифиза плечевой кости (обзор литературы) 185 Kesyan G.A., Urazgildeev R.Z., Karapetyan G.S., Arsenyev I.G., Levin A.N., Kesyan O.G., Shuyskiy A.A. Evolution of treatment methods of treatment of intraarticular fractures of the distal metaepiphysis of the humerus (literature review)
- ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ**
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
- Шамилов А.А., Поздняков Д.И., Гарсия Е.Р., Черников М.В. Диуретическая активность представителей рода *Prunella* (Lamiaceae) 201 Shamilov A.A., Pozdnyakov D.I., Garsiya E.R., Chernikov M.V. Diuretic activity of the *Prunella* genus (Lamiaceae) representatives
- Гуляев Д.К., Суменкова А.М., Белоногова В.Д., Рудакова И.П., Курицын А.В. Сорбционная активность полисахаридов древесной зелени и шишек сосны обыкновенной 207 Gulyaev D.K., Sumenkova A.M., Belonogova V.D., Rudakova I.P., Kuritsyn A.V. The sorption activity of polysaccharides of pine cones and woody greens
- Глущенко С.Н., Куркин В.А., Шмыгарева А.А., Саньков А.Н. Разработка методики количественного определения антраценпроизводных в листьях алоэ древовидного (*Aloe arborescens* L.) 214 Glushchenko S.N., Kurkin V.A., Shmygareva A.A., Sankov A.N. Development of the method of quantitative determination of anthracen derivatives in aloe arborescens leaves
- ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**
- Курьлёва М.А., Кирщина И.А. Ситуационный анализ выбора средств по уходу за полостью рта для детей – профессиональный взгляд фармацевтического специалиста 220 Kuryljova M.A., Kirshhina I.A. Situational analysis of the choice of oral care products for children – professional view of a pharmaceutical specialist
- PHARMACEUTICAL SCIENCE**
ORIGINAL ARTICLES
- HEALTH ORGANIZATION**

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.441.577.112

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.1

ВЛИЯНИЕ СОВМЕШНОГО ВВЕДЕНИЯ L-АРГИНИНА И N-НИТРО-L-АРГИНИНМЕТИЛОВОГО ЭФИРА НА ФОНД АМИНОКИСЛОТ И БИОГЕННЫХ АМИНОВ ГИППОКАМПА КРЫС ПРИ СУБТОТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА**© Разводовский Ю.Е.¹, Смирнов В.Ю.², Дорошенко Е.М.², Бонь Е.И.²,
Переверзев В.А.³, Максимович Н.Е.², Семененя И.Н.¹**¹ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси» 230009,
Республика Беларусь, Гродно, ул. Бульвар ленинского комсомола, 50²УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, 230009,
ул. Горького, 80³Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск,
пр. Дзержинского, 83*Резюме*

Цель. Характеристика изменений пула свободных аминокислот и биогенных аминов в гиппокампе крыс при субтотальной ишемии головного мозга (СИГМ) на фоне совместного 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-NAME (в дозе 5 мг/кг) и L-аргинин (в дозе 100 мг/кг) вводили внутривенно непосредственно перед перевязкой общих сонных артерий. Содержание аминокислот и их дериватов в хлорнокислых гомогенатах тканей определяли методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Результаты. СИГМ вызывала нарушение уровней ряда АК и их производных гиппокампа крыс (в том числе фенилаланина, гистидина, глутамина, тирозина и аминокислот с разветвленной углеводородной цепью (АРУЦ)), а также нарушение активности серотониновой и дофаминовой систем. Совместное введение L-NAME и L-аргинина предотвращало нарушение уровней фенилаланина, гистидина, глутамина, α-аминобутирата, α-аминоадипиновой кислоты.

Заключение. Совместное введение L-NAME и L-аргинина частично нормализует нарушения в фонде аминокислот гиппокампа, вызванные СИГМ, а также оказывает нормализующий эффект на серотониновую систему.

Ключевые слова: аминокислоты, биогенные амины, гиппокамп, субтотальная ишемия головного мозга, L-аргинин, L-NAME

EFFECT OF COMBINED ADMINISTRATION OF L-ARGININE AND L-NAME ON THE SPECTRUM OF FREE AMINO ACIDS AND BIOGEN AMINES IN HYPPOCAMPUS OF RATS UNDERGOING SUBTOTAL CEREBRAL ISCHEMIA**Razvodovsky Yu.E.¹, Smirnov V.Yu.², Doroshenko E.M.², Bon E.I.², Pereverzev V.A.³,
Maksimovich N.E.², Semenenya I.N.¹**¹Institute biochemistry of biologically active substances Academy of science of Belarus, 50,
Boulevard of Lenin's komsomol St., 230009, Grodno, Republic of Belarus²Grodno State Medical University, 80, Gor'kogo St., 230009, Grodno, Republic of Belarus³Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinsky Av., 220116, Minsk, Republic of Belarus

Abstract

Objective. The aim of this study was to estimate the changes in the pool of free amino acids and their derivatives in hippocampus of rats undergoing subtotal cerebral ischemia (SCI) and treated with L-arginine and L-NAME.

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

Results. Subtotal cerebral ischemia induced imbalance in the pool of amino acids and their derivatives in hippocampus (including phenylalanine, histidine, glutamine, tyrosine, and bran chain amino acids (BCAA), as well as the activity of serotonin and dopamine system. Administration of L-arginine and L-NAME partially prevented the imbalance of the amino acids pool, caused by SCI, by preventing the changes in the levels of phenylalanine, histidine, glutamate, α -aminobutyrate, α -amino adipic acid.

Conclusions. Preventive injection of L-arginine and L-NAME alleviates the imbalance in the pool of free amino acids and biogenic amines in hippocampus caused by SCI, and normalizes the serotonin system.

Keywords: amino acids, biogenic amines, hippocampus, subtotal cerebral ischemia, L-arginine, L-NAME

Введение

Ишемический инсульт является ведущей причиной инвалидности и смертности в развитых странах мира [9, 11]. В связи со старением населения, прогнозируется рост бремени экономических потерь, связанных с данной патологией [9]. Актуальной задачей является повышение эффективности терапии инсульта посредством использования биологически активных соединений и естественных метаболитов. Перспективными в этом плане представляются аминокислоты и их производные, которые играют важную роль в функционировании нервной ткани [3, 5, 12].

Аминокислота L-аргинин играет важную роль в метаболических процессах, в том числе является предшественником монооксида азота (NO), участвующего в регуляции сосудистого тонуса [1]. Имеются экспериментальные и клинические подтверждения биологической активности L-аргинина при различных патологических состояниях, в том числе при ишемическом инсульте [1, 3, 4]. В одном из исследований было показано, что включение L-аргинина в стандартную терапию больных с ишемическим инсультом оказывает положительное влияние на течение заболевания, ускоряет восстановление двигательных функций и способствует снижению спастического мышечного тонуса [8].

Накопленные данные указывают на важную роль NO в патогенезе ишемического инсульта [4, 10]. Применение неселективных ингибиторов NO синтазы при ишемическом повреждении мозга оказывало нейропротекторный эффект [1]. В одном из исследований было показано, что однократное введение ингибитора NO синтазы L-NAME вызывало защитный эффект на модели фокальной ишемии мозга у крыс, проявлявшийся в уменьшении зоны инфаркта [14].

Целью исследования явилась характеристика изменений пула аминокислот и биогенных аминов гиппокампа крыс при субтотальной ишемии головного мозга на фоне совместного введения L-NAME и L-аргинина.

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 течении одного часа. L-NAME (в дозе 5 мг/кг) и L-аргинином (в дозе 100 мг/кг) вводили внутривенно 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 извлечения головного мозга осуществляли изъятие фрагмента гиппокампа с его последующим замораживанием в жидком азоте. Подготовка пробы для исследования включала гомогенизацию в 10-ти кратном объеме 0,2М хлорной кислоты, центрифугирование в течение 15 мин. при 13000 g

при 4°C с последующим отбором супернатанта. Выбор гиппокампа в качестве объекта исследования обусловлен тем, что данный отдел (в особенности его поля CA1) наиболее чувствительны к недостатку кислорода [13].

Спектр определяемых соединений включал протеиногенные аминокислоты, орнитин, цитруллин, ряд родственных соединений (таурин, α -аминобутират и др.) и биогенные амины. Анализ проводился на хроматографе Agilent 1100 методом обращенно-фазной хроматографии с предколоночной дериватизацией *o*-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой в Na-боратном буфере. Детектирование фотометрическое на длине волны 338 нм (определение АК) и флуорометрическое (для биогенных аминов). Использовалась колонка Zorbax Eclipse Plus C18, 3,5 мкм, 2,1×150 мм, Идентификацию и количественный анализ производили в программе Agilent ChemStation B.04.01 [7], калибровка метода осуществлялась с применением концентрата стандартной смеси аминокислот фирмы «Sigma-Aldridge». Используемые подвижные фазы: 0,1M Na-ацетатный буфер (pH 6,25 и 5,75); водные растворы ацетонитрила и метанола (60% об/об). Разделение проводили с градиентным элюированием за 78 мин.; температура колонки 34°C. В работе использовались реактивы квалификации не ниже хч. Тридистиллированную воду для подвижных фаз пропускали через патрон «Norganic» (Millipore, США), подвижные фазы фильтровали через мембранный фильтр 0,22 мкм [2].

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы R. В случае выполнения условий применимости (нормальность выборок и гомогенность дисперсий) применялся параметрический дисперсионный анализ с поправкой Тьюки на множественность сравнений. В случае невыполнения этих условий применялся непараметрический дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса с поправкой Бенъямини-Хохберга на множественность сравнений. Также использовался корреляционный анализ.

Результаты исследования и их обсуждение

Субтотальная ишемия ГМ вызвала через 1 сут. в гиппокампе крыс повышение уровней фенилаланина, гистидина, глутамина, α -аминобутирата (α -АВА), аминокислот с разветвлённой углеводородной цепью (АРУЦ) и снижение уровней треонина, тирозина, лизина и α -аминоадипиновой кислоты (α -ААА) (рис. 1).

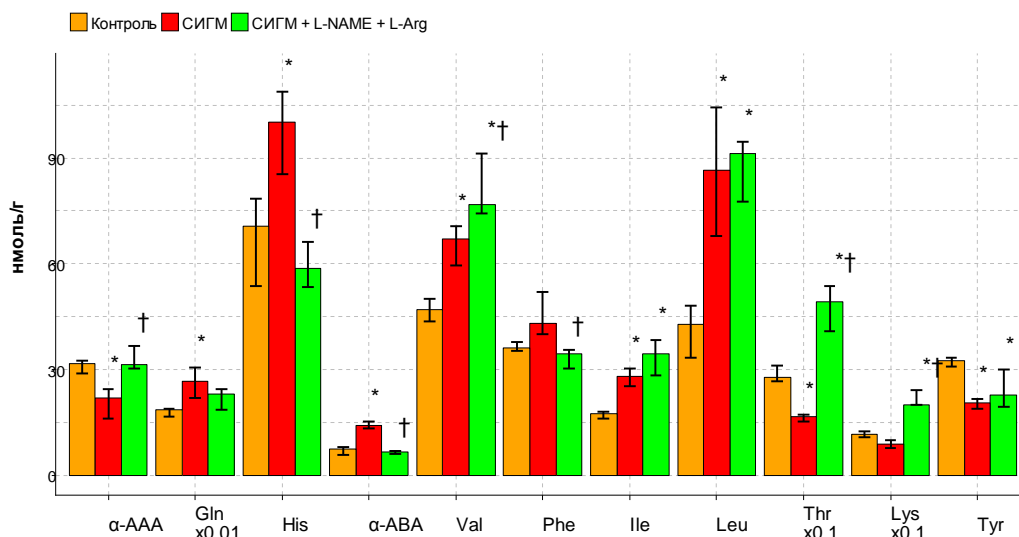


Рис. 1. Концентрация аминокислот и их производных в гиппокампе крыс при субтотальной ишемии ГМ на фоне введения L-NAME и L-Arg. * – $p < 0,05$ по отношению к контролю, † – $p < 0,05$ по отношению к СИГМ

Изменения концентраций АРУЦ и ароматических аминокислот (ААК) вызвало повышение соотношения АРУЦ/ААК (рис. 2). Как известно, ГМ является одним из мест катаболизма АРУЦ с образованием соответствующих α -кетокислот и образующихся при их катаболизме ацил-КоА [12]. Повышение уровней АРУЦ может быть следствием патологии первого этапа – трансаминирования

с α -кетоглутаратом под действием аминотрансферазы, что может явиться причиной нарушения функции мозга при ишемии, либо изменениями в системе транспорта аминокислот в мозг.

Субтотальная ишемия ГМ не вызвала значительных изменений пула биогенных аминов гиппокампа, кроме роста уровня DOPA (диоксифенилаланин) (рис. 2). Однако с помощью статистического анализа было установлено ослабление корреляций серотонин – 5-Н1АА (5-оксииндолацетат), тирозин – DOPA и тирозин – DOPAC (диоксифенилацетат), что может свидетельствовать о функциональных нарушениях серотониновой и дофаминовой систем при ишемии (табл.).

Совместное введение L-NAME и L-аргинина предотвращало нарушение при СИГМ уровней фенилаланина, гистидина, глутамина, α -аминобутирата, α -аминоадипиновой кислоты (рис. 1). С другой стороны, сохранялось повышение концентраций АРУЦ (рост уровня валина оказался даже больше при введении композиции) и понижение – уровня тирозина. Введение L-NAME и L-аргинина также способствовало повышению уровней треонина и лизина. Повышение уровня аргинина в гиппокампе не зарегистрировано, несмотря на рост его концентрации в крови [6].

Введение комбинации L-NAME и L-аргинина не вызывало значительных изменений пула биогенных аминов гиппокампа. Так, рост уровня DOPA, индуцированный ишемией, сохранялся, одновременно повышалась концентрация серотонина (рис. 2).

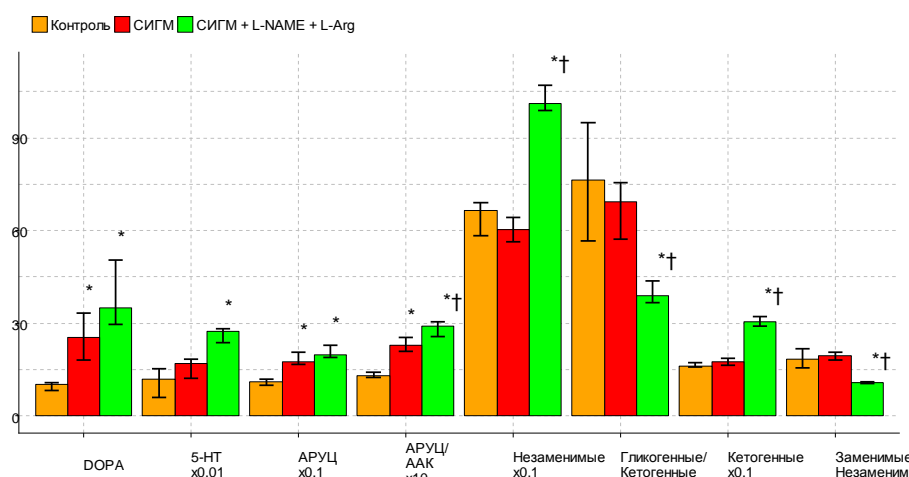


Рис. 2. Концентрация биогенных аминов (пмоль/г), интегральные показатели аминокислотного фонда гиппокампа крыс (нмоль/г) и их соотношения при СИГМ. * – $p < 0,05$ по отношению к контролю, † – $p < 0,05$ по отношению к СИГМ

Несмотря на повышение последнего, можно предположить нормализующий эффект на серотониновую систему гиппокампа вследствие восстановления в нем нормальной корреляции между серотонином и 5-Н1АА (табл.). В то же время, нарушение в дофаминовой системе сохранялось (табл.).

Таблица. Коэффициенты корреляций между уровнями биогенных аминов

Биогенные амины	Контроль	СИГМ	СИГМ + L-NAME + L-Arg
5-НТ – 5-Н1АА	0,984*	-0,148	0,923*
5-НТР – 5-Н1АА	-0,273	-0,862*	0,175
Тур – DOPA	-0,700	0,209	0,263
Тур – DOPAC	0,703	-0,286	0,148

Примечание: * – статистически значимые корреляции ($p < 0,05$)

Все эти изменения отразились на величинах интегральных показателей аминокислотного фонда гиппокампа (рис. 2). Так, введение L-NAME и L-аргинина повышало суммарное содержание незаменимых и кетогенных компонентов АК пула (и, как следствие, их долю в этом пуле) и соотношение АРУЦ/ААК.

Наиболее значимыми показателями в дискриминации групп являлись валин ($F_{\text{искл}}=15,7$), тирозин ($F_{\text{искл}} = 9,63$), а также α -АВА, ДОФА и треонин ($F_{\text{искл}} = 6,85; 6,49$ и $6,32$ соответственно). При этом наборе предикторов достигалась высокодостоверная дискриминация между группами (Лямбда Уилкса = $0,0036$, $F=34,7$, $p<10^{-10}$). На рис. 3 представлено соответствующее расположение канонических значений содержания аминокислот и векторов стандартизованных канонических переменных в 3-х рассматриваемых группах (контроль; СИГМ; СИГМ + L-NAME + L-Arg) на плоскости 2-х главных компонент.

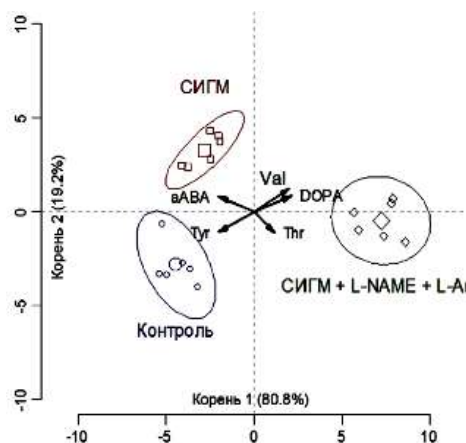


Рис. 3. Расположение канонических значений и векторов стандартизованных канонических переменных на плоскости 2-х главных компонент

Результаты настоящего исследования указывают на то, что аминокислотный дисбаланс играет существенную роль в патогенезе ишемического повреждения головного мозга. Данные о повышении уровня АРУЦ в гиппокампе при ишемии, полученные в ходе настоящего исследования, воспроизводят полученные ранее данные о повышении уровня этих аминокислот в коре головного мозга [5], что позволяет считать данный сдвиг в фонде аминокислот биохимическим маркером ишемического повреждения головного мозга.

Выводы

1. Субтотальная ишемия головного мозга крыс индуцирует нарушение уровней ряда аминокислот и их производных в гиппокампе крыс (в том числе фенилаланина, гистидина, глутамина, тирозина, АРУЦ), а также нарушение активности серотониновой и дофаминовой систем.
2. Совместное введение L-NAME и L-аргинина частично нормализует нарушения в фонде аминокислот гиппокампа, вызванные СИГМ, предотвращая изменения уровней фенилаланина, гистидина, глутамина, α -аминобутирата, α -аминоадипиновой кислоты, а также оказывает нормализующий эффект на серотониновую систему.

Литература (references)

1. Алмакаева Л.Г., Литвинова Е.В. Аргинин и его применение в медицине и фармации // Ліки України. – 2011. – №1. – С. 23-26. [Almakaeva L.G., Litvinova E.V. *Liki Ukraini. The drugs of Ukraine.* – 2011. – N1. – P. 23-26. (in Russian)]
2. Барковский Е.В. Бокуть 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 issledovania.* The contemporary problems of biochemistry. Methods of investigation. – Minsk: Highest school, 2013. – 491 p. (in Russian)]
3. Бородинский А.Н., Разводовский Ю.Е. Аминокислоты как скэвенджеры свободных радикалов. – LAP LAMBERT Academic Publishing. Saarbruchen, 2013. – 57 с. [Borodinskiy A.N., Razvodovskiy Y.E. *Aminokisloty kak skevendzhery svobodnykh radikalov.* Aminoacids as the scavengers of free radicals. – LAP LAMBERT Academic Publishing. Saarbruchen, 2013. – 57 p. (in Russian)]
4. 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 patogenese ishemitskikh Ireperfusionnykh povrezdeniy mosga.* Role of nitric oxide in the ischemic and reperfusion demedge to the brain. – Grodno, GrGMU. – 2004. – 180 p. (in Russian)]

5. Разводовский Ю.Е., Троян Э.И., Дорошенко Е.М. и др. Содержание аминокислот и их производных в коре головного мозга крыс при его частичной ишемии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т.18, №1. – С. 5-9. [Razvodovsky Y.E., Troyan E.I., Doroshenko Ye.M. i dr. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinscoj akademii*. Proceedings of the Smolensk State Medical Academy. – 2019. – V.18, N1. – P. 5-9. (in Russian)]
6. Разводовский Ю.Е., Смирнов В.Ю., Переверзев В.А. и др. Влияние L-аргинина и блокатора синтеза монооксида азота L-NAME на спектр аминокислот плазмы крови крыс при субтотальной ишемии головного мозга // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т.18, №4. – С. 5-10. [Razvodovsky Y.E., Smirnov V.Y., Pereverzev V.A. i dr. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinscoj akademii*. Proceedings of the Smolensk State Medical Academy. – 2019. – V.18, N4. – P. 5-10. (in Russian)]
7. 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)]
8. Халимова Х.М., Рашидова Н.С. Опыт применения L-аргинина в лечении больных с ишемическим инсультом // Украинский химиотерапевтический журнал. – 2012. – №3. – С. 247-248. [Halimova H.M., Rashidova N.S. *Ukrainsky himioterapevticheskiy zurnal*. Ukraine hemioterapeutical journal. – 2012. – N3. – P. 247-248. (in Russian)]
9. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional and national burden of stroke, 1990-2016: a systemic analysis for the Global burden of disease stroke study 2016 // *Lancet Neurology*. – 2019. – N18. – P. 439-458.
10. Maksimovich N.Ye. Tolerance of hypoxic hypoxia in rats with cerebral ischemia treated by NO-synthasemodulators // *Hypoxia medical*. – 2004. – V.1-2. – P. 20-23.
11. Razvodovsky Y.E. Alcohol attributable fraction of stroke mortality in Russia. // *Journal of the Neurological Science*. – 2013. – V.33, N1. – P. 231.
12. 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.
13. Ryosuke M.D. Effect of dantrolene on extracellular glutamate concentration and neuronal death in the rat hippocampal CA1 region subjected to transient ischemia // *Anesthesiology*. – 2002. – V.96. – P. 705-710.
14. Salter M., Duffy C., Garthwaite J., Stribos 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.

Информация об авторах

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

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

Дорошенко Евгений Михайлович – кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: vit_sm@mail.ru

Бонь Елизавета Игоревна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической физиологии им. Д.А. Маслакова УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: asphodela@list.ru

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

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

Семененя Игорь Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, директор государственного предприятия «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси», Гродно, Республика Беларусь. E-mail: insemenenya@yandex.by

УДК 577.15:[611.82+611.81]:599.323.4

03.03.01 Физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.2

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ АТФ-СИНТАЗЫ В СТРУКТУРАХ МОЗГА КРЫСЫ

© Узлова Е.В., Зиматкин С.М.

*Гродненский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 230009, ул. Гродно, Горького, 80**Резюме***Цель.** Выяснить региональное и клеточное распределение АТФ-синтазы в мозге крысы.**Методика.** Для исследования использован материал от 5 беспородных крыс-самцов массой 220-250 г. Проводилась быстрая декапитация, извлекались головной и спинной мозг крыс, его кусочки заключали в парафин, готовили серийные срезы, которые использовались для идентификации структур (окраска по методу Ниссля) и последующего иммуногистохимического выявления АТФ-синтазы.**Результаты.** АТФ-синтаза обнаруживается в цитоплазме нейронов и отсутствует в ядре. Она выявляется в нейронах всех отделов мозга, но её содержание значительно варьирует в зависимости от функции нейронов.**Заключение.** Для АТФ-синтазы характерно неравномерное региональное и клеточное распределение. Количество АТФ-синтазы может варьировать в пределах отдельно взятых структур. Оно не зависит от филогенетического возраста структур, но зависит от функциональной нагрузки.*Ключевые слова:* АТФ-синтаза, головной мозг, спинной мозг, иммуногистохимия, крысы

DISTRIBUTION OF ATP SYNTHASE IN RAT BRAIN STRUCTURES

Uzlova E.V., Zimatkin S.M.

*Grodno State Medical University, 80, Gorkogo St., 230009, Grodno, Republic of Belarus**Abstract***Objective.** To find out regional and cell distribution of ATP synthase in the rat brain.**Methods.** For the study material from 5 outbred male rats weighing 200 grams was used. Quick decapitation was performed, the brain and spinal cord were extracted. After tissue processing serial sections were made, one of them was used for structures identification (Nissl staining) and following immunohistochemical staining for ATP synthase.**Results.** ATP synthase is found in neurons throughout the cytoplasm, apart for the nucleus. Immunostaining is present in all brain parts and structures but its intensity varies significantly. Myelin sheath of nerve fibers do not stain.**Conclusion.** ATP synthase is characterized by uneven regional and cellular distribution. The amount of ATP synthase varies within individual structures. It is independent of phylogenetic age, but dependent of functional activity.*Keywords:* ATP synthase, brain, spinal cord, immunohistochemistry, rats**Введение**

Митохондриальная АТФ-синтаза – белок, представляющий собой «молекулярную машину», снабженную уникальным роторным механизмом. АТФ-синтаза использует энергию, созданную протонным электрохимическим градиентом, для фосфорилирования АДФ в АТФ и отличается чрезвычайно высоким коэффициентом полезного действия – близким к 100% [7]. Кроме того, АТФ-синтаза участвует и в формировании структуры крист. Осуществляется это за счет существования АТФ-синтазы в виде димеров, которые соединяются в т.н. ряды [6].

Вопрос регионального и клеточного распределения АТФ-синтазы в мозге представляет интерес в связи с тем, что данный фермент является одним из маркеров энергетической активности митохондрий [1]. Примечательно, что подавляющая часть имеющихся сведений о распределении АТФ-синтазы не освещает вопросы ее регионального распределения в норме и не носит систематизированный характер. Таким образом, изучение распределения АТФ-синтазы в структурах мозга крысы позволит оценить их энергетический потенциал.

Цель исследования – выяснить региональное и клеточное распределение АТФ-синтазы в мозге крысы.

Методика

Для исследования был использован материал от 5 беспородных белых крыс-самцов массой 220-250 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария на полноценном рационе. Соблюдались все требования Директивы Европейского Парламента и Совета №2010/63/EU от 22.09.2010 о защите животных, используемых для научных целей. На данное исследование получено разрешение Комитета по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета (протокол №2 от 15.01.2020). Проводилась стандартная быстрая декапитация крыс в утренние часы, извлекали головной мозг и шейный отдел спинного мозга. Головной мозг делили на 3 части фронтальными разрезами. Фиксация проводилась в комбинированном фиксаторе – цинк-этанол-формальдегиде при +4°C в течение 20 ч., затем образцы обезвоживали в спиртах, просветляли в ксилолах и заключали в парафин. Образцы шейного отдела спинного мозга обрабатывались таким же образом. Серийные срезы толщиной 5 мкм изготавливали через каждые 500 мкм с использованием микротомы Leica 2125 RTS (Германия) и монтировали на заранее подготовленные стекла. Один срез из каждой серии окрашивали по методу Ниссля для идентификации структур мозга по атласу [9], другой – окрашивали иммуногистохимически для выявления содержания АТФ-синтазы. Применяли первичные моноклональные мышинные антитела Anti-АТР5А antibody фирмы Abcam (Великобритания, ab. 14748) в оптимальном разведении 1:2400, экспозиция 20 ч, при +4°C во влажной камере. Для выявления связавшихся первичных антител использовали набор EXPOSE Mouse and Rabbit specific HRP/DAB detection IHC kit Abcam (Великобритания, ab. 80436).

Изучение препаратов, микрофотографирование и цитофотометрию в структурах мозга проводили при разных увеличениях микроскопа Axioskop 2 plus (Zeiss, Германия), цифровой видеокамеры Leica DFC 320 (Leica Microsystems GmbH, Германия) и программы компьютерного анализа изображения Image Warp (Bit Flow, США).

Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерной программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США; серийный номер 31415926535897). В описательной статистике определяли значения медианы (Me) и интерквартильного диапазона (IQR). Для сравнения двух независимых групп по одному признаку использовали критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test), для сравнения нескольких независимых групп по одному признаку – критерий Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis H-test).

Результаты исследования и их обсуждение

Иммуноокрашивание АТФ-синтазы с различной интенсивностью было выявлено в цитоплазме нейронов и нейроне всех отделов мозга. Ядра нейронов, при этом, остаются неокрашенными. Это соответствует принятым представлениям о расположении митохондрий в цитоплазме тел нейронов и их отростков. Эти данные не противоречат имеющимся результатам исследований распределения митохондрий в нейронах, указывающих на существование митохондрий в виде подвижных сетей [10].

В структурах обонятельного мозга количество АТФ-синтазы варьирует. В обонятельной луковице отмечается низкая интенсивность иммуноокрашивания; исключение составляют крупные митральные клетки (рис. 1-А), отвечающие за передачу информации к обонятельным центрам высшего порядка [3]. В трехслойной пириформной коре наибольшую интенсивность окрашивания следует отметить во II слое (рис. 1-Б) – пирамидном, нейроны которого крупные и достаточно плотно расположены. В гиппокампе интенсивное окрашивание характерно для пирамидного слоя СА1-СА3 полей (рис. 1-В, Г). Однако, окрашивание в пределах пирамидного слоя неоднородное:

большая интенсивность отмечается в клетках-канделябрах. Хорошо выражено иммуноокрашивание в нейронах зернистого слоя зубчатой извилины.

Неоднородное окрашивание в пирамидном слое гиппокампа может быть связано с участием в синхронизации разрядов локальных сетей других типов клеток пирамидного слоя [8], а достаточно высокое содержание фермента в пирамидном слое СА2 поля может быть обусловлено его исключительной ролью в процессах памяти и нормальном социальном поведении [5]. Высокое содержание АТФ-синтазы в нейронах пирамидного слоя СА3 поля может быть связано с энергозависимой функцией его нейронов – они связывают потоки информации древних структур ствола мозга и ассоциативных областей коры [4]. Таким образом, СА3 поле значительно отличается от других полей гиппокампа не только функционально и по строению, но и по энергетическому потенциалу.

В структурах неокортекса – например, во фронтальной коре – минимально выраженное окрашивание наблюдается в I слое. Во II-VI слоях коры иммуноокрашивание выраженное, но количество АТФ-синтазы варьирует (рис. 1-Д, Е).

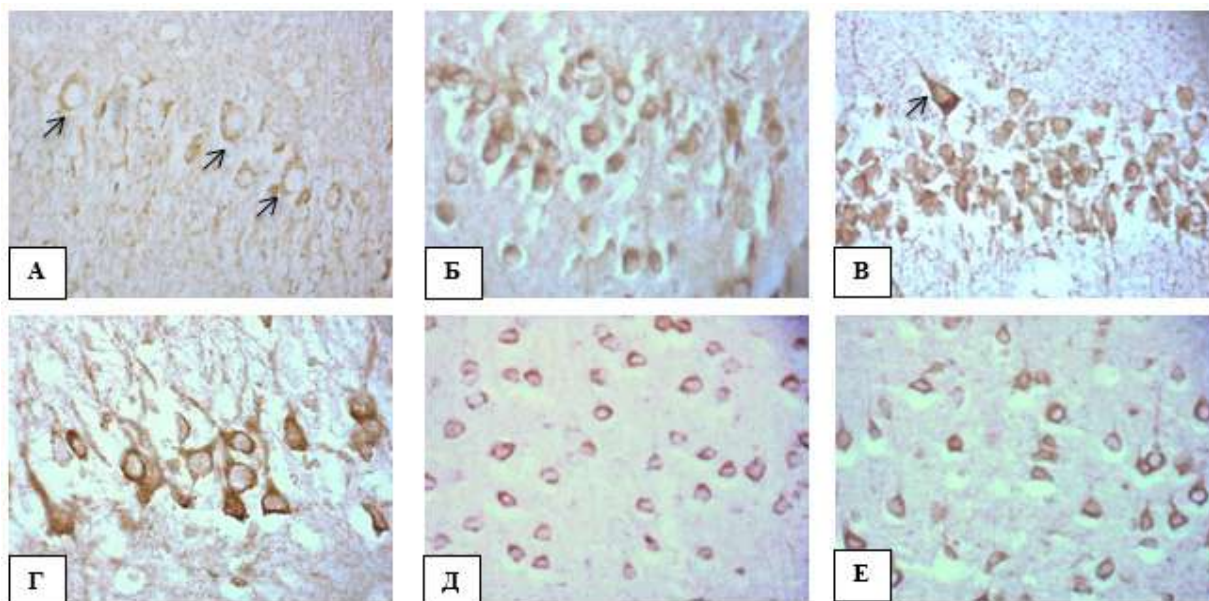


Рис. 1. Иммуногистохимическая реакция на АТФ-синтазу в структурах конечного мозга крысы: А – митральные клетки обонятельной луковицы, Б – II слой пириформной коры, В – пирамидный слой СА1, Г – пирамидный слой СА3, Д – III слой фронтальной коры, Е – V слой фронтальной коры. Ув. $\times 400$. Цифровая микрофотография

Нейроны II и III слоев содержат ассоциативные нейроны, отвечают за внутрикорковые связи; филогенетически эти слои более молодые. На нейронах IV слоя оканчиваются проекционные волокна от ядер таламуса. Количество АТФ-синтазы в этих слоях ниже, чем в нейронах V и VI слоев. От пирамидных нейронов V слоя начинаются эфферентные проекционные волокна, а от нейронов VI слоя – ассоциативные и комиссуральные волокна [2]. Таким образом, распределение АТФ-синтазы в слоях шестислойной коры может быть детерминировано их функциональными особенностями, требующими разное количество энергии.

Эпендимоциты, выстилающие желудочки мозга и покрывающие сосудистые сплетения, характеризуются достаточно интенсивным иммуноокрашиванием (рис. 2-А). Значительное иммуноокрашивание обнаружено в ядрах таламуса, среди которых паравентрикулярное (рис. 2-Б), медиальное габенулярное (рис. 2-В) и латеральное габенулярное (рис. 2-Г) ядра. В нейронах гипоталамуса также отмечается достаточно сильное иммуноокрашивание (рис. 2-Д,Е). Следует отметить, что и в структурах таламуса, и в структурах гипоталамуса степень окрашивания нейронов значительно варьирует.

Следует отметить, что количество АТФ-синтазы в клетках Пуркинье коры мозжечка значительно не отличается от таковой в ядрах ствола.

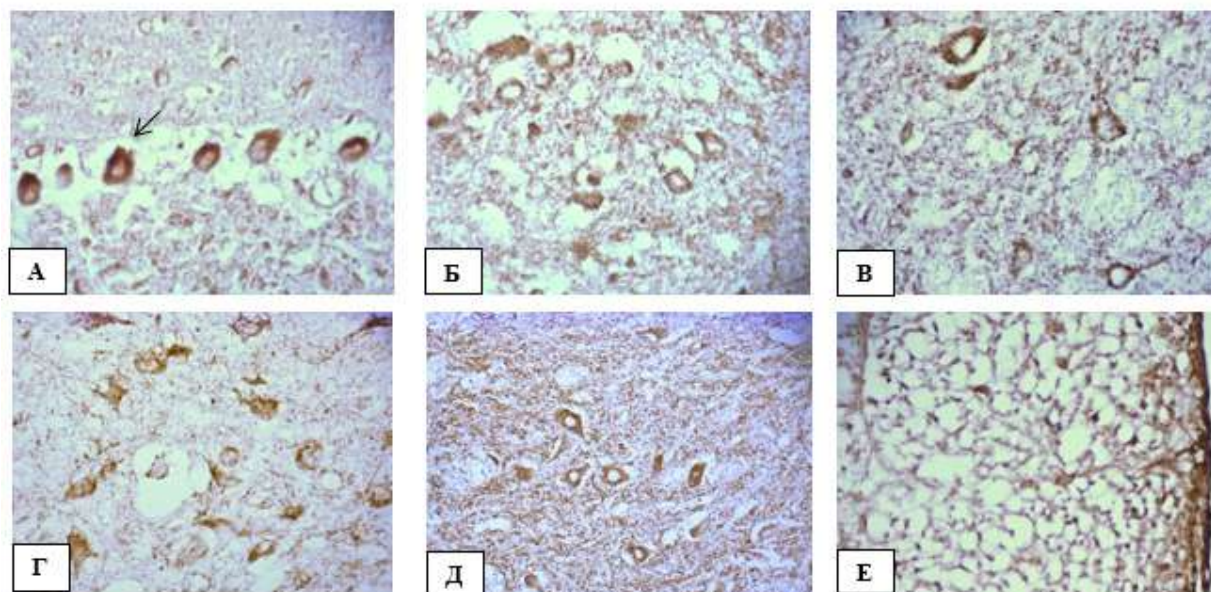


Рис. 2. Иммуногистохимическая реакция на АТФ-синтазу в эпендимоцитах III желудочка, ядрах таламуса и гипоталамуса: А – эпендимоциты III желудочка, Б – паравентрикулярное ядро таламуса, В – медиальное габенулярное ядро таламуса, Г – латеральное габенулярное ядро таламуса, Д – гистаминергические нейроны E1 гипоталамуса, Е – гистаминергические нейроны E4 гипоталамуса Ув. $\times 400$. Цифровая микрофотография

В трехслойной коре мозжечка наибольшее содержание АТФ-синтазы наблюдается в клетках Пуркинье (рис. 3-А). Высокое содержание АТФ-синтазы имеют структуры ствола – как нейроны ядер, так и осевые цилиндры проводящих путей (рис. 3-Б-Е).

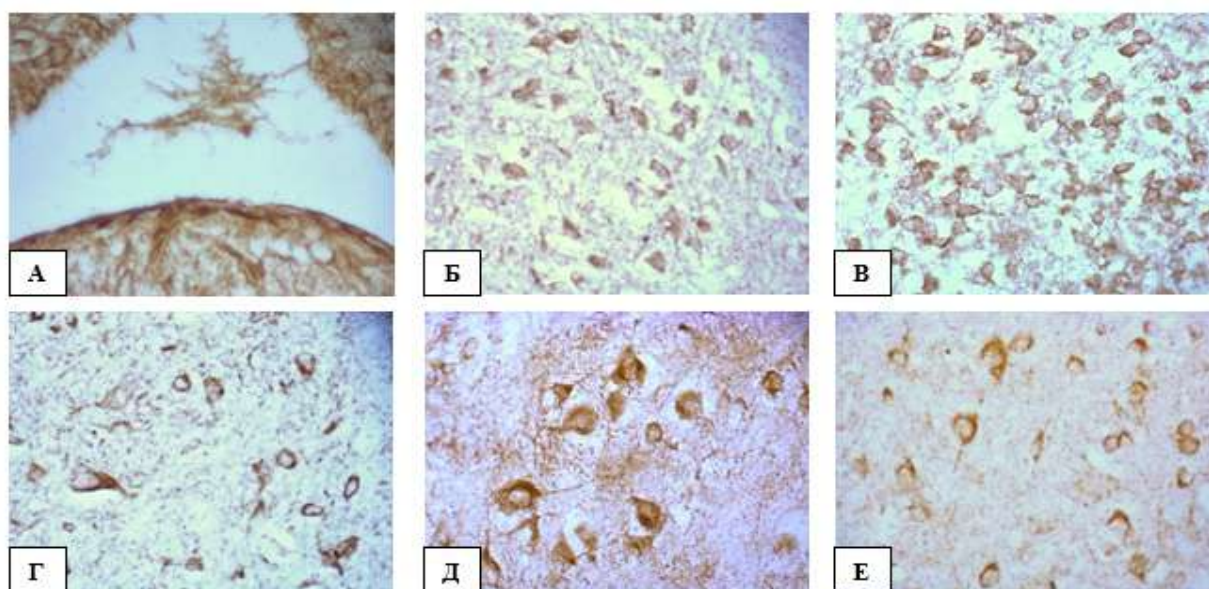


Рис. 3. Иммуногистохимическая реакция на АТФ-синтазу в коре мозжечка и стволе мозга: А – клетки Пуркинье коры мозжечка, Б – ядро подъязычного нерва, В – ядро Голля, Г – ядро глазодвигательного нерва, Д – ядро лицевого нерва, Е – тракт тройничного нерва. Ув. $\times 400$. Цифровая микрофотография

В сером веществе шейного отдела спинного мозга интенсивно иммуноокрашены мотонейроны передних рогов (рис. 4-А). Вставочные нейроны задних рогов окрашены менее интенсивно. В

целом, содержание АТФ-синтазы в слоях серого вещества по Рекседу различается. В белом веществе, представленном пучками Голля (тонкий пучок) и Бурдаха (клиновидный пучок), боковыми и передними канатиками (рис. 4-Б) на поперечных срезах окрашиваются отростки нейронов (осевые цилиндры), а миелиновая оболочка вокруг них остается неокрашенной. Достаточно высокое содержание АТФ-синтазы обнаружено и в эпендимоцитах центрального канала спинного мозга. Достаточно высокое содержание АТФ-синтазы обнаружено и в эпендимоцитах центрального канала спинного мозга.

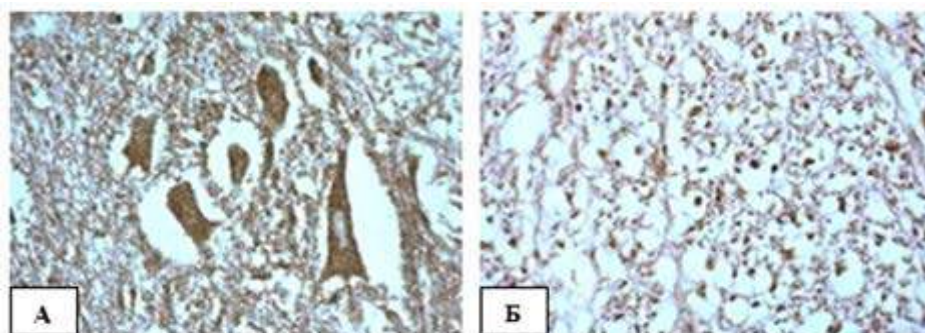


Рис. 4. Иммуногистохимическая реакция на АТФ-синтазу в шейном отделе спинного мозга: А – мотонейроны передних рогов, Б – передний канатик. Ув. $\times 400$. Цифровая микрофотография

Неоднородность распределения АТФ-синтазы в структурах головного и спинного мозга крысы подтверждается и результатами измерения оптической плотности иммуоокрашивания в перикарионах нейронов (таб.).

Таблица. Содержание АТФ-синтазы в структурах мозга крысы (в ед. опт. пл. $\times 10^3$)

Отдел	Структуры	Me \pm IQR	
Конечный мозг	Митральные клетки обонятельной луковицы	163,3 \pm 107,3	
	II слой пириформной коры		199,3 \pm 65,4
	Гиппокамп	Пирамидный слой CA1	255,8 \pm 49,2
		Пирамидный слой CA2	314,8 \pm 137,5
		Пирамидный слой CA3	344,4 \pm 110,0
	Зернистый слой зубчатой извилины		309,3 \pm 148,1
	Фронтальная кора	II слой	245,1 \pm 96,0
		III слой	248,1 \pm 66,9
		IV слой	245,0 \pm 77,6
		V слой	334,2 \pm 105,2
VI слой		287,0 \pm 88,6	
Мозжечок	Клетки Пуркинье мозжечка	209,6 \pm 41,6	
Ствол мозга	Нейроны ядра подъязычного нерва	172,0 \pm 50,0	
Спинной мозг	Мотонейроны спинного мозга	393,0 \pm 85,4	

При этом наибольшее содержание АТФ-синтазы обнаружено в крупных, ганглиозных нейронах: пирамидных нейронах гиппокампа, внутреннем пирамидном слое неокортекса и мотонейронах спинного мозга. Следовательно, именно эти нейроны имеют хорошо развитый энергетический аппарат (энергетический потенциал), необходимый для выполнения ими своих функций.

Выводы

1. АТФ-синтаза локализована в цитоплазме нейронов и в эпендимоцитов и характеризуется гетерогенным распределением в структурах головного и спинного мозга крысы. Среди структур обонятельного мозга наибольшее содержание АТФ-синтазы характерно для нейронов пирамидного слоя CA2-CA3 полей гиппокампа и зернистого слоя зубчатой извилины. При этом, в пределах пирамидного слоя интенсивность окрашивания варьирует.

2. Содержание АТФ-синтазы в филогенетически более старых V и VI слоях неокортекса выше, чем в филогенетически более молодых II-IV слоях. В спинном мозге содержание фермента наиболее высокое в крупных мотонейронах передних рогов, в белом веществе АТФ-синтаза содержится только в отростках нейронов (осевых цилиндрах), но не в миелиновой оболочке. Количество фермента в ядрах ствола ниже, чем в мотонейронах спинного мозга.

Литература (references)

1. Бонь Е.И., Максимович Н.Е. Роль митохондрий в энергетике клетки и характеризующие ее молекулярные маркеры // Оренбургский медицинский вестник. – 2019. – Т.7, №1. – С. 47-52. [Bon' E.I., Maksimovich N.E. Rol' mitohondrij v jenergetike kletki i harakterizujushhie ee molekularnye markery // Orenburgskij medicinskij vestnik. – 2019. – V.7, N.1. – P. 47-52. (in Russian)]
2. Гайворонский И.В., Гайворонский А.И., Ничипорук Г.И. Функциональная анатомия нервной системы: учебное пособие. 8-е изд., перераб. и доп. / Санкт-Петербург: СпецЛит, 2016. – 353 с. [Gajvoronskij I.V., Gajvoronskij A.I., Nichiporuk G.I. Funkcional'naja anatomija nervnoj sistemy: uchebnoe posobie. 8-e izd., pererab. i dop. / Sankt-Peterburg:SpecLit, 2016. – 353 p.]
3. Зильбернагл С., Деспопулос А. Наглядная физиология. 2-е изд., переработанное и дополненное (пер. с англ.) / Под ред. Т.И. Почкаева, Т.Е. Толстихина. – М.:Лаборатория знаний, 2019. – 424 с. [Zil'bernagl' S., Despopulos A. Nagljadnaja fiziologija. 2-e izd., pererabotannoe i dopolnennoe (per. s angl.) / Pod red. T.I. Pochkaeva, T.E. Tolstihina. – M.: Laboratorija znanij, 2019. – 424 p.]
4. Aggleton J.P., O'Mara S.M., Vann S.D. et al. Hippocampal-anterior thalamic pathways for memory: uncovering a network of direct and indirect actions // The European Journal of Neuroscience. – 2010. – V.31, N12. – P. 2292-2307.
5. Dudek S.M., Alexander G.M., Farris S. Rediscovering area CA2: unique properties and functions // Nature review. Neuroscience. – 2016. – V.17, N2. – P. 89-102.
6. Hahn A., Parey K., Bublitz M. et al. Structure of a complete ATP synthase dimer reveals the molecular basis of inner mitochondrial membrane morphology // Molecular Cell. – 2016. – V.63, N3. – P. 445-456.
7. Kinosita K. Jr., Yasuda R., Noji H. F1-ATPase: a highly efficient rotary ATP machine // Essays in Biochemistry. – 2000. – V.35 – P. 3-18.
8. Klausberger T., Magill P.J., Marton L.F. et al. Brain-state- and cell-type-specific firing of hippocampal interneurons in vivo // Nature. – 2003. – V.421, N6925. – P. 844-888.
9. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates, 6th ed. – London: Academic Press, 2007. – 448 p.
10. Yaffe M. Dynamic mitochondria // Nature Cell Biology. – 1999. – V.1, N6. – P. 149-150.

Информация об авторах

Узлова *Елизавета Валентиновна* – аспирант кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: uzlovaliza@gmail.com

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

УДК 616.717.61.004.17.616-003

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.3

ФАРМАКОТЕРАПИЯ НАРУШЕНИЙ АСТЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА У ХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ И ПОСТРАДАВШИХ С СОЧЕТАННЫМИ ТРАВМАМИ С ПОМОЩЬЮ СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ© Бузник Г.В.¹, Шабанов П.Д.^{1,2}¹Институт экспериментальной медицины, Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6*Резюме*

Цель. Оценить эффективность лечения астенического симптомокомплекса у хирургических больных и пострадавших с сочетанными травмами с помощью сукцинатсодержащих метаболических протекторов (эмоксипин/мексидол, рибоксин/цитофлавин, метапрот/метапрот плюс).

Методы. У 134 хирургических больных и пострадавших с сочетанными травмами клиническими, клинико-психологическими и инструментальными методами выявлен астенический синдром, проявляющийся повышенной тревожностью, депрессивностью, высокой психической и физической утомляемостью, слабостью, рассеянностью, расщепленностью внимания, снижением физической и умственной работоспособности, потребностью в значительном отдыхе, значительной психической истощаемостью, нарушениями социальной адаптации.

Результаты. Метаболические протекторы, содержащие (мексидол, цитофлавин, метапрот плюс) или не содержащие (эмоксипин, рибоксин, метапрот) сукцинат в своей структуре, проявляли клиническую эффективность в устранении либо уменьшении астенического симптомокомплекса у данной категории больных, причем сукцинатсодержащие препараты были более эффективны. Антиастеническое действие проявлялось собственно противоастеническим, антидепрессантным, противотревожным, ноотропоподобным (когнитивным) и положительным общесоматическим действием препаратов.

Заключение. Рекомендовано при лечении хирургических больных и пострадавших с сочетанными травмами специально обращать внимание на коррекцию астенических расстройств.

Ключевые слова: астенический синдром, метаболическая терапия, эмоксипин, мексидол, рибоксин, цитофлавин, метапрот, метапрот плюс

PHARMACOTHERAPY OF ASTHENIC DISORDERS IN SURGICAL PATIENTS AND SUFFERERS WITH COMBINED INJURIES BY MEANS OF SUCCINATE CONTAINING DRUGSBuznik G.V.¹, Shabanov P.D.^{1,2}¹Institute of Experimental Medicine, 12, Acad. Pavlov St., 197376, St. Petersburg, Russia²S.M. Kirov Military Medical Academy, 6, Acad. Lebedeva St., 194044, St. Petersburg, Russia*Abstract*

Objective was to assess the efficacy of treatment of asthenic syndrome in surgical patients and sufferers with combined injuries by means of succinate containing metabolic protectors (emoxipine/mexidol, riboxine/cytoflavine, metaprot/metaprot plus).

Methods. In 134 surgical patients and sufferers with combined injuries, an asthenic syndrome (high anxiety, depression, high psychic and physical tiredness, weakness, absent-mindedness, attention disorders, reduced physical and psychical ability, need in durative rest, high psychic exhaustion, social disadaptation) was revealed by clinical, psychological and instrumental methods.

Results. Metabolic protectors containing (mexidol, cytoflavine, metaprot plus) or non-containing (emoxipine, riboxine, metaprot) succinate in their structure were clinically effective in abolition or reduction of the asthenic syndrome in such patients, succinate containing drugs being more effective. Antiasthenic action was represented by proper antiasthenic, antidepressant, anxiolytic, nootropic (cognitive) and positive general somatic effects of the drugs.

Conclusion. Special correction of asthenic disorders is recommended in surgical patients and sufferers with combined injuries.

Keywords: asthenic syndrome, metabolic therapy, emoxipine, mexidol, riboxine, cytoflavine, metaprot, metaprot plus

Введение

Астенические расстройства представляют собой весьма распространенные нарушения, встречающиеся в клинической практике специалистов различного профиля – терапевтов, хирургов, инфекционистов, неврологов, психиатров, геронтологов, а также исследователей здорового человека – психофизиологов и психологов [28]. Астения проявляется в разных клинических формах, часто сопровождаясь усложнением структуры болезненного состояния, развитием не только астенических жалоб, но и многочисленными соматическими, прежде всего, вегетативно-сосудистыми нарушениями [13]. Это создает определенные трудности в диагностике собственно астенического состояния и, следовательно, подборе эффективных средств коррекции ее проявлений.

Распространенность астений в общей популяции, по данным разных исследователей, составляет от 7% до 45% в зависимости от методов их оценки [9, 29]. Чаще всего больные описывают астению как повышенную утомляемость. С медицинской точки зрения астения – это аномальная, спонтанная вялость, возникающая без нагрузки, продолжающаяся долго и не проходящая после отдыха [25]. Астения изменяет физические и интеллектуальные способности человека, что существенно отражается на его активности на работе и в семейной жизни [30]. Это часто сопровождается нарушениями сна, раздражительностью, когнитивными дисфункциями, пессимистической самооценкой, снижением мотиваций и сексуальными нарушениями [22].

С позиций этиологии астенические состояния делят на две большие группы – физиогенные (соматогенные) и психогенные астении [7]. Особое место в структуре астенических расстройств занимает старческая астения, рассматриваемая как ключевой гериатрический синдром, характеризующийся снижением физиологического резерва и функций организма, повышенной уязвимостью к эндо- и экзогенным факторам, потерей автономности, высоким риском неблагоприятных исходов для здоровья и смерти [13].

Для лечения астенических расстройств используют различные психотерапевтические методы [3, 31], широкий спектр психофармакологических средств, главным образом транквилизирующих, антидепрессантных, иногда антипсихотических [32, 33, 35], многочисленные симптоматические средства для лечения основных заболеваний, в том числе анальгетики, антиостеопорозные, антитромботические, антигипертензивные и др. [21, 24].

В последние годы для лечения астенических состояний соматогенного и психогенного происхождения стали активно использовать препараты ноотропного типа действия [6, 23, 34-36]. Среди них высокую активность проявили как классические ноотропы типа пирацетама, пиридитола, пантогама [15, 16], так и ноотропоподобные препараты (кортексин, фенибут, пирроксан, мексидол) с выраженным анксиолитическим компонентом в механизме действия [14, 23]. Однако до настоящего времени нет общепринятых установившихся представлений о назначении подобных препаратов, дозах и продолжительности курсового лечения, предпочтительности тех или иных средств при различных формах астенического симптомокомплекса. Поэтому с клинической точки зрения важны понятные и доказательные представления о дифференцированном назначении метаботропных препаратов при той или иной форме астении (соматогенной, психогенной, адаптационной, смешанной).

Целью исследования была разработка принципов рационального фармакологического лечения астенических расстройств у хирургических больных и пострадавших с сочетанными травмами с помощью сукцинатсодержащих метаболитических протекторов (эмоксипин/мексидол, рибоксин/цитофлавин, метапрот/метапрот плюс).

Методика

Работу проводили на базе ГБУЗ «Городская больница №40» Курортного района Санкт-Петербурга и отделения сочетанной травмы НИИ скорой помощи им. Ю.Ю. Джанелидзе. Критериями включения в исследование было наличие у них сочетанной травмы, включая повреждение головы (черепно-мозговую травму) и повреждение других областей тела (грудь, живот, таз, конечности), возраст от 19 до 55 лет. Критериями исключения служили: хронические психические расстройства

до травмы, личностные нарушения выраженной степени тяжести, выраженные психогенные переживания; тяжелые или нестабильные общесоматические сопутствующие заболевания (неврологические, сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные, печени, почек, эндокринные, ревматологические); у женщин беременность или кормление грудью; лабораторные показатели, которые существенно превышают нормальные значения; клинически значимые отклонения на электрокардиографии. Для анализа и сопоставления тяжести травмы независимо от ее локализации и оценки тяжести состояния использовали специальные шкалы, разработанные в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ [1].

Обследованы 322 пострадавших с различными травмами. Из них в исследование рандомизировано 134 пострадавших с сочетанными травмами, проходивших стационарное лечение, в том числе 95 мужчин и 39 женщин. Возраст пострадавших составил $37,2 \pm 1,5$ лет. Средний срок от момента получения травмы до исследования составил $6,9 \pm 0,5$ дней. В клинической картине выявленных психических нарушений у пациентов доминировали расстройства астенического спектра (повышенная психическая и физическая истощаемость, нарушения сна, явления соматовегетативной неустойчивости), определявшие тяжесть психического состояния пострадавших. При этом тяжесть травмы, согласно шкалам тяжести травмы и состояния, составила $4,18 \pm 0,42$, тяжесть состояния – $18,49 \pm 1,14$. Большинство пострадавших (121 из 134) получили травмы в результате дорожно-транспортных происшествий, 13 – в результате падения с высоты.

Дизайн исследования представлял собой рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое сравнительное исследование антиастенического действия 6 препаратов с метаболическим типом действия. В ходе клинического испытания 3 пар сукцинатнесодержащих и сукцинатсодержащих препаратов метаболического типа действия (эмоксипин/мексидол, метапрот/метапрот плюс, рибоксин/цитофлавин) 21 человек выбыл из исследования по причине досрочной выписки. Выбывших из-за возникновения побочных (нежелательных) эффектов не было. Остальные пострадавшие (113 человек) были разделены на 8 групп по 15 человек в каждой, две из которых были контрольные (получали плацебо, $n=23$) и 6 групп, получавших исследованные препараты (эмоксипин/мексидол, метапрот/метапрот плюс, рибоксин/цитофлавин). Пострадавшие получали базисную терапию без предписания психотропных средств, за исключением одного из исследованных препаратов.

Использовали психопатологический, анамнестический, экспериментально-психологический и психофизиологический методы обследования пострадавших. Степень тяжести оценивали с использованием многоосевого подхода на основании критериев DSM-IV (1994). Из клинко-психологических методов применяли Айовскую шкалу астении (Iowa Fatigue Scale, или IFS), предложенную A. Hartz и соавторами [20] и адаптированную В.К. Шамреем и соавторами [17]; опросник выраженности психопатологической симптоматики (SCL-90-R) для оценки наличия и выраженности болезненных проявлений [12]; госпитальную шкалу Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton psychiatric rating scale for depression, или HDS, или HAMD); шкалу тревоги Гамильтона (Hamilton anxiety scale, или HAMA) [19]; шкалу общего клинического впечатления CGI [18], которая включает две подшкалы – шкалу оценки степени тяжести заболевания (CGI-S) и шкалу общего улучшения клинической картины заболевания (CGI-I); опросник «Мини-Мульти», представляющий собой сокращенный вариант американского Миннесотского опросника MMPI [5]; опросник симптомов отмены [27]; из психофизиологических методов – тест на запоминание 10 слов (для оценки когнитивного компонента по А.Р. Лурия) и теппинг-тест для оценки общей работоспособности [4].

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании проведено сравнение эффективности антиастенического действия трех пар препаратов, каждая из которых отличалась отсутствием или наличием в их составе янтарной кислоты: эмоксипин/мексидол, рибоксин/цитофлавин и метапрот/метапрот плюс. Посылкой исследования был принципиальный вопрос: включение янтарной кислоты в состав (структуру) препарата усиливает его антиастенические свойства или является нейтральным. Все препараты по механизму действия относятся к средствам метаболического типа действия (метаболическим активаторам или протекторам). Для сравнения формировали две группы активного контроля, включающего плацебо (получавшие внутривенно раствор или внутрь капсулы), повторяющего форму исследуемого препарата.

Эмоксипин (6-метил-2-этилпиридин-2-ола гидрохлорид) производства ООО МЦ «Эллара» (Москва, Россия), использовали в виде 1%-ного раствора, вводя по 2 мл внутривенно (в 5% растворе глюкозы или 0,9% хлорида натрия).

Мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат) производства ООО МЦ «Эллара» (Москва, Россия) по химической структуре представляет собой соответствующую эмоксипину

соль янтарной кислоты. Форма выпуска – 5% раствор для инъекций в ампулах по 2 и 5 мл, таблетки по 125 мг. Применяли внутривенно по 2 мл (100 мг) один раз в день (разводили в 200 мл 5% глюкозы или 0,9% растворе натрия хлорида).

Рибоксин (гипоксантина нуклеозид) 2% раствор производства ПАО «Биосинтез» (Россия), вводили по 5 мл внутривенно (разводили в 200 мл 5% глюкозы или 0,9% растворе натрия хлорида) 1 раз в сут. Рибоксин представляет собой нуклеозид пурина, предшественник АТФ.

Цитофлавин (ООО «НТФФ «Полисан», Санкт-Петербург, Россия) представляет собой комплексный препарат, созданный на основе янтарной кислоты. 1 мл раствора содержит 100 мг янтарной кислоты, 20 мг рибоксина, 10 мг никотинамида, 2 мг рибофлавина мононуклеотида натрия и N-метилглукзамин, выполняющий роль своеобразного транспортера янтарной кислоты в клетки. Препарат вводили внутривенно капельно по 10 мл (разводили в 200 мл 5% глюкозы или 0,9% растворе натрия хлорида) 1 раз в сут.

Метапрот (2-этилтиобензимидазола гидробромид) производства ЗАО «Сотекс» (Москва, Россия) применяли в капсулах по 0,25 г, по 2 капс 2 раза в день. Метапрот является производным бензимидазола – соединения, близкого по строению к пуриновым основаниям нуклеиновых кислот – аденину и гуанину. Разработан в 1980-х гг. на кафедре фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова под руководством проф. В.М. Виноградова как антигипоксанта и актопротектора [15, 26].

Метапрот плюс – новая разработка ООО НПФ «Антивирал» (Санкт-Петербург, Россия). Представляет собой комбинацию метапрота 125 мг с 50 мг янтарной кислоты, выпускается в капсулах. Применяли метапрот плюс в капсулах по 2 капсулы 2 раза в сут.

Продолжительность лечения составила 15 дней. Эффективность препаратов в ходе исследования оценивали по динамике показателей клинико-психологических шкал, анализа показателей опросника побочной симптоматики, а также лабораторных показателей оксидантного и антиоксидантного статуса.

В ходе биохимических исследований сыворотке крови пациентов определяли содержание первичных (диеновые конъюгаты ненасыщенных жирных кислот) и вторичных (малоновый диальдегид) продуктов перекисного окисления липидов. Содержание ТБК-связывающих продуктов в пересчете на концентрацию малонового диальдегида оценивали по методу И.Д. Стальной и Т.Г. Горишвили [11]. Концентрации диеновых конъюгатов определяли, используя метод И.Д. Стальной [10]. Для оценки состояния антиоксидантных систем в сыворотке крови определяли активность супероксиддисмутазы (СОД) и содержание восстановленного глутатиона (ВГ). Активность СОД оценивали по степени ингибирования восстановления нитросинего тетразолия в присутствии феназинметасульфата и НАДН по методу Е.Е. Дубининой и соавторов [2]. Содержание восстановленного глутатиона определяли по методу Ф.Е. Путиловой [8].

Расчет статистических показателей проводили при помощи программ MS Excel 2007, Statistica 6.0 for Windows, SPSS-15. Среднегрупповые значения, дисперсия результатов исследований, стандартное отклонение, минимальные и максимальные значения показателей вычисляли в разделе «Описательная статистика», значимость среднегрупповых различий – с помощью «двухвыборочного t-теста для средних» для показателей, имеющих нормальное или стремящееся к нормальному распределение. В ряде случаев применяли поправку Йетса. Для показателей, статистическое распределение которых отличалось от нормального, использовали методы непараметрической статистики: U-тест Манна-Уитни, тест Уилкоксона, H-тест по методу Крускала-Уоллеса, тест Фридмана, вычисление W Кендала с использованием критерия χ^2 . Различия считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$. Для установления взаимосвязи признаков использовали кластерный анализ.

Результаты исследования

В ходе скринингового обследования 134 пациентов, отобранных из числа 376 больных и пострадавших, находившихся на стационарном лечении по поводу лечения сочетанных травм, у всех пострадавших были выявлены признаки расстройств астенического спектра. Многообразие клинических признаков пациентов позволило выделить две ведущие формы астенических состояний – гипостеническую (гипоАС) и гиперстеническую (гиперАС) – для удобства их фармакологической коррекции. ГипоАС форму диагностировали при преобладании в структуре психических расстройств, наряду с астеническими проявлениями, таких признаков, как пассивность, безынициативность, двигательная и идеаторная заторможенность, вялость и стереотипность эмоциональных проявлений, неспособность к кратковременной продуктивной

психической деятельности, стойкость и монотонность вегетативных расстройств, сонливость в дневные часы. К гиперАС форме были отнесены пациенты, у которых астенические расстройства сочетались с явлениями эмоциональной напряженности, тревожности, раздражительности, неустойчивости аффекта, повышенной истощаемости. Пациенты с данными проявлениями демонстрировали бурную, как правило, кратковременную эмоциональную реакцию на ситуацию, иногда суточные колебания настроения, нарушения сна в виде частого и раннего пробуждения.

Преобладание аффективной и тревожной симптоматики наряду с типичными неспецифическими психическими нарушениями в структуре нарушений астенического спектра определило выбор шкал Гамильтона, предназначенных для объективной оценки депрессии (HAMD) и тревоги (НАМА). Оценка выраженности признаков депрессии по шкале депрессии Гамильтона установила выраженное снижение работоспособности больных, хотя они сами отрицали наличие у себя данного признака ($1,82 \pm 0,05$). У них отмечали повышенную утомляемость ($1,48 \pm 0,08$), сниженное настроение ($0,97 \pm 0,09$), заторможенность ($0,78 \pm 0,10$), расстройства сна в форме затрудненного засыпания ($1,30 \pm 0,07$), бессонницу ($1,10 \pm 0,09$), ранние пробуждения ($1,10 \pm 0,08$), выраженные общесоматические симптомы ($0,87 \pm 0,08$).

Оценка результатов по шкале тревоги Гамильтона показала выраженность когнитивных расстройств ($1,55 \pm 0,16$), что согласуется с данными шкалы HAMD (депрессии), в частности, с подшкалой отношения к своему заболеванию. Присутствовали признаки анозогнозии, обследуемые не признавали себя больными. Также были выражены напряженность ($1,45 \pm 0,21$) и инсомния ($1,36 \pm 0,28$).

С помощью кластерного анализа основных психопатологических признаков были выявлены 2 группы больных и пострадавших, достоверно отличавшихся степенью выраженности психопатологической симптоматики с подтверждением тесной взаимосвязи тревожного и депрессивного компонентов. У пациентов группы с выраженными депрессивными и тревожными проявлениями они были преимущественно квалифицированы как апатический, депрессивный, тревожный и обсессивный варианты, а у пострадавших из группы с не резко выраженными явлениями депрессии и тревоги – как эйфорический, сенситивный и ипохондрический. При этом квалификацию клинических вариантов астенических расстройств производили с учетом преобладания жалоб пострадавших и объективной клинической картины, а также наличие большого количества переходных вариантов.

Такая взаимосвязь тревожной и депрессивной симптоматики указывает, по-видимому, на общие механизмы формирования аффективных нарушений, в основе которых лежит неспецифический механизм функциональных и структурных изменений в головном мозге, в основном эмоциогенных структурах мозга, нарушенных вследствие травматического воздействия и последующего энергетического истощения. Важно отметить, что для формирования клинической картины и структуры нарушений астенического спектра большое значение имеют преморбидные психологические особенности личности пациента. Так, у больных с отчетливым астеническими или психастеническими особенностями личности чаще всего отмечали гипоАС форму астенического симптомокомплекса. У больных с истероидным, эпилептоидным, неустойчивым типами личности (чертами характера) чаще выявляли гиперАС форму расстройств астенического спектра.

Показатели субъективной оценки астении по Айовской шкале астении в среднем по выборке соответствовали «умеренной астении» (табл. 1). Пострадавшие с гиперАС формой расстройств астенического спектра субъективно оценивали свое состояние преимущественно как легкую астению (суммарный показатель составил $27,4 \pm 1,2$ балла), а пострадавшие с гипоАС формой – как тяжелую ($41,2 \pm 2,1$).

Таблица 1. Оценка субъективной тяжести астенических расстройств по Айовской шкале астении, баллы ($n=146$, $M \pm m$)

Компоненты	Усредненные показатели	ГиперАС форма астении	ГипоАС форма астении
Когнитивный	$10,0 \pm 0,4$	$10,2 \pm 0,4$	$19,8 \pm 0,3$
Астенический	$6,0 \pm 0,4$	$4,1 \pm 0,5^*$	$8,3 \pm 0,4^*$
Энергетический	$11,4 \pm 0,4$	$7,9 \pm 0,1^*$	$13,3 \pm 0,5^*$
Продуктивность	$6,5 \pm 0,3$	$4,2 \pm 0,4^*$	$7,9 \pm 0,2^*$
Сумма	$35,9 \pm 1,3$	$28,4 \pm 1,3$	$41,3 \pm 2,2$

Примечание: * $p < 0,05$ между группами гипо- и гиперастенических расстройств

Интересно отметить, что по когнитивному компоненту астении между этими группами не отмечали достоверной разницы, хотя пострадавшие с гиперАС формой, как правило, недооценивали свое состояние. В то же время пострадавшие с гипоАС формой преувеличивали степень тяжести своего состояния. По-видимому, наиболее адекватные своему состоянию жалобы предъявляют пострадавшие со средней степенью тяжести астенических расстройств. Это подтверждается и отсутствием корреляционной взаимосвязи между тяжестью травмы, и тяжестью состояния при поступлении в стационар, выявляемым по клиническим шкалам [1], с одной стороны, и субъективной оценкой степени тяжести астенических расстройств, согласно Айовской шкалы астении, с другой. При этом коэффициент корреляции между шкалой тяжести повреждений и Айовской шкалой астении составил $r = -0,249$ ($p=0,319$), а тяжести состояния и Айовской шкалой астении – $r = +0,006$ ($p=0,082$).

Психологическое обследование больных и пострадавших с сочетанной травмой, проведенное с использованием опросников «Мини-Мульт» и SCL-90-R, также отражали особенности клинической картины астенических расстройств. Усредненный профиль личности в среднем по выборке показывает достаточный уровень искренности больных-респондентов и небольшую степень коррекции полученных результатов, а, следовательно, их высокую достоверность. При этом отмечали повышение относительно остальных шкал показателей по шкалам депрессии (70), психастении (70) и ипохондрии (65), что в целом укладывается в картину снижения общего энергетического потенциала, обусловленного астенизацией пострадавших. Несмотря на это, описанный профиль укладывается в нормативные показатели (от 40 до 70 баллов) по шкалам. Следует отметить, что профили личности у пострадавших с гиперАС и гипоАС формами расстройств астенического спектра установлено, что показатели шкал ипохондрии, депрессии, психастении и гипомании достоверно ($p<0,05$) отличались между собой, что вполне объясняется преобладанием депрессивного фона настроения и тревожности в рамках гипоАС, и повышенного настроения с когнитивными и мнестическими нарушениями – гиперАС формы астенических расстройств.

В структуре психопатологической симптоматики поврежденных с сочетанной травмой, оценивавшейся по шкале SCL-90-R, преобладали: соматизация (головные боли, головокружения, боли в мышцах, приступы жара или озноба, тяжесть в конечностях; $1,14\pm 0,18$), обсессивно-компульсивные нарушения (неприятные неотвязные мысли, проблемы с памятью, трудности в принятии решения; $0,90\pm 0,21$), признаки депрессии (упадок сил, заторможенность, подавленное настроение, отсутствие интереса к чему бы то ни было; $0,89\pm 0,29$), чувство одиночества и враждебность (досада и раздражение, вспышки гнева; $0,82\pm 0,20$).

При оценке показателей кратковременной памяти по А.Р. Лурия [4] было выявлено, что на 1-ом визите сниженные показатели кратковременной памяти ($4,08\pm 0,27$ слов при нормативных показателях от 5 до 9 слов) имеют тенденцию к восстановлению (Д7 – $5,03\pm 0,31$; Д14 – $5,82\pm 0,24$), хотя остаются на достаточно низком уровне, что указывает на выраженность мнестических нарушений и внимания.

Оценку физической работоспособности проводили по теппинг-тесту. На 1-ом визите (Д0) выявлено показало достоверно значимое ($p<0,05$) снижение у пострадавших с сочетанной травмой ($521,6\pm 19,3$) в сравнении с группой здоровых лиц ($732,5\pm 22,9$). Это укладывается в общую картину астенического симптомокомплекса.

Проведенный набор клинико-психологических исследований подтвердил основные клинические варианты астенического симптомокомплекса и позволил выделить ведущие из них. Они были разделены на два типа или формы – гиперАС, для которого типичны преимущественно тревожность, неустойчивость аффективных проявлений, конфликтность, суетливость, высокая психическая и физическая истощаемость, и гипоАС, который характеризуют пассивность, безынициативность, вялость и однообразие эмоциональных проявлений, двигательная и идеаторная заторможенность. Данное разделение было важно для проведения фармакологической коррекции препаратами метаболического типа действия.

Оценка клинической эффективности препаратов показала, что терапевтическое действие сукцинатсодержащих препаратов начинается уже к 7-м сут. терапии (Д7), при этом имеются значимые различия в действии препаратов как в каждой группе, в целом, так и в подгруппах пострадавших с гиперАС и гипоАС формой астенических расстройств. При оценке эффектов фармакологических веществ по Айовской шкале астении (IFS) было отмечено, что группы плацебо, получавшие лекарственные препараты в виде инъекций или внутрь, показали малозначимую динамику в ходе лечения. При этом разделение их на подгруппы с гипоАС и гиперАС не изменило картины действия препаратов. Однако общая закономерность для всех исследованных групп состояла в том, что по мере нахождения в стационаре и получения лечебных процедур астенические проявления уменьшались.

Эффективными препаратами следует назвать цитофлавин, метапрот, метапрот плюс. Остальные препараты (эмоксипин, мексидол, рибоксин), хотя и проявляли положительные тенденции, оказались неэффективными при оценке по данной шкале IFS. Положительное действие цитофлавина проявлялось в динамике наблюдений от Д0 к Д15, причем эффект препарата проявлялся как при гипоАС, так и гиперАС формах проявления астенических расстройств в сравнении с группой плацебо и ее подгруппами (гипоАС и гиперАС). Аналогичным действие обладали метапрот и метапрот плюс, причем метапрот плюс сильнее действовал у пациентов с подгруппы гипоАС, почти в 2 раза снижая проявления астении (табл. 2).

Таблица 2. Эффективность лечения астенических расстройств у пострадавших с сочетанными травмами с помощью сукцинатсодержащих препаратов, оцененные по Айовской шкале астении, баллы (M±m)

№№ п/п	Группа	Дни наблюдений		
		Д0	Д7	Д15
1	Эмоксипин, n=20	33,5±2,0	28,3±1,4	26,7±2,1
	ГипоАС, n=10	38,7±2,2	30,2±1,6	29,5±1,2
	ГиперАС, n=10	27,7±1,6	24,1±1,4	23,6±1,8
2	Мексидол, n=20	34,6±2,2	29,4±1,5	27,8±2,2
	гипоАС, n=10	38,5±2,6	32,2±2,1	29,5±2,5
	гиперАС, n=10	28,8±1,7	25,2±1,3	24,7±1,7
3	Рибоксин, n=20	33,3±1,8	30,3±1,4	29,3±2,1
	ГипоАС, n=10	39,6±2,7	33,3±2,2	30,6±2,6
	ГиперАС, n=10	29,9±1,8	26,3±1,4	25,8±1,8
4	Цитофлавин, n=20	34,1±2,0	26,7±1,7	18,7±2,3 ^{*b}
	Гипо АС, n=10	38,2±2,2	28,5±2,0	19,3±2,4 ^{*b}
	ГиперАС, n=10	29,5±1,7	24,6±1,3	18,0±2,1 [*]
5	Метапрот, n=20	35,2±2,1	27,8±1,8	19,8±2,4 ^{*b}
	ГипоАС, n=10	39,3±2,3	29,6±2,1	20,4±2,5 ^{*b}
	ГиперАС, n=10	30,6±1,8	25,7±1,4	19,1±2,2 [*]
6	Метапрот плюс, n=20	35,0±1,5	26,0±1,6	23,0±0,9 [*]
	ГипоАС, n=10	39,6±1,7	30,5±1,9	29,1±1,1 ^a
	ГиперАС, n=10	28,2±1,1	19,8±1,3	15,8±0,4 ^{*ab}
7	Плацебо инъекц, n=13	34,8±1,4	29,5±1,4	28,8±0,8
	ГипоАС, n=6	39,8±2,1	31,3±1,7	30,6±1,1
	ГиперАС, n=7	29,1±1,2	27,7±1,2	26,9±0,6
8	Плацебо внутрь, n=15	33,3±1,8	30,3±1,4	29,3±2,1
	ГипоАС, n=7	37,6±1,9	29,1±1,5	28,4±1,3
	ГиперАС, n=8	27,0±1,4	25,5±1,3	24,7±0,8

Примечание: ^{*}p<0,05 в сравнении с контролем (плацебо); ^ap<0,05 в сравнении между гиперстенической и гипостенической формами (p<0,05); ^bp<0,05 в сравнении с Д0

Оценка динамики психопатологической симптоматики по шкале SCL-90-R показала, что терапия всеми исследованными метаболическими средствами уменьшает психопатологические нарушения. В части случаев положительный эффект отмечали уже к 7-м сут. терапии (эмоксипин, мексидол, рибоксин). Среди указанных препаратов наибольшей активностью обладал мексидол, проявляя выраженное противотревожное действие и улучшая психическое состояние больных по шкалам «паранояльность» и «психоз». Эмоксипин и рибоксин также проявляли противотревожную активность, регистрируемую на 7-е сут. лечения. К 15-м сут. терапии практически все исследованные препараты проявляли улучшающее психические функции действие. Это подтверждалось снижением болезненных проявлений практически по всем шкалам SCL-90-R. Все препараты, за исключением метапрота и метапрота плюс, снижали обсессивную симптоматику. В то же время все препараты, за исключением рибоксина, значительно улучшали соматическое состояние больных, редуцируя соматическую симптоматику. Выявить существенной разницы между сукцинатсодержащими средствами (мексидол, цитофлавин, метапрот плюс) и их аналогами без янтарной кислоты (эмоксипин, рибоксин, метапрот) не представляется возможным. Следовательно, все исследованные метаболические средства улучшают психическое состояние пострадавших с сочетанными травмами, проявляя каждый свою специфику.

Оценивая влияние метаболических средств на депрессивность, следует отметить, что цитофлавин, метапрот и метапрот плюс выявили антидепрессантное действие по шкале SCL-90-R. Эмоксипин,

мексидол и рибоксин по данной шкале не проявляли антидепрессантного действия. Для более углубленного изучения депрессивного компонента в структуре астенических расстройств оценивали антидепрессантную активность по шкале Гамильтона. Важно отметить, что антидепрессантная активность по данной шкале была выявлена только у метапрота и метапрот плюс. В остальных группах не наблюдали достоверных различий в сравнении с группой плацебо. Еще одна особенность состояла в том, что во всех случаях не отмечали достоверной разницы в динамике антидепрессантного эффекта от Д0 к Д7 и Д15. Кроме того, была выявлены различия между группами гипоАС и гиперАС в действии метапрота и метапрот плюс.

Ранее мы отмечали, что по шкале тревожности большинство исследованных препаратов проявило анксиолитическую активность. С целью углубленной оценки анксиолитических свойств исследованных препаратов сравнивали их эффекты по шкале тревоги Гамильтона. Под влиянием лечения во всех группах, включая группы плацебо, отмечали редукцию тревожности от Д0 к Д7 и далее, к Д15. При объективной оценке транквилизирующих свойств препаратов только метапрот и метапрот плюс выявили значимую анксиолитическую активность как в сравнении с группой плацебо ($p < 0,05$), так и в сравнении с первым днем исследования (Д0, $p < 0,05$). Остальные препараты не проявляли статистически значимых анксиолитических свойств. Следует отметить, что в группе пострадавших, получавших рибоксин или цитофлавин, степень редукции тревожности была минимальной, значения практически не менялись от Д0 к Д15. Несколько более значимую динамику регистрировали в группах, получавших эмоксипин и мексидол, однако ни одно из значений в этих группах не было статистически достоверно отличающимся от группы контроля (плацебо) и от начальных значений (Д0).

Следующим этапом было исследование действия препаратов на показатели памяти по тесту 10 слов по А.Р. Лурия. Важно отметить, что в ходе лечения в большинстве случаев показатели кратковременной памяти улучшались по мере получения терапии, от Д0 к Д15. В сравнении с группой контроля (плацебо) достоверно увеличивались показатели кратковременной памяти в группах, получавших мексидол, цитофлавин, метапрот и метапрот плюс. Не было получено достоверного эффекта в сравнении с контролем (плацебо) в группах, получавших эмоксипин и рибоксин. Следовательно, сукцинатсодержащие препараты по данному тесту оказались более эффективны, чем их аналоги без янтарной кислоты (мексидол против эмоксипина, цитофлавин против рибосина). И только в группах метапрот/метапрот плюс отмечали сходное улучшение кратковременной памяти. Степень положительного действия метаболических средств на кратковременную память во всех положительных случаях была сопоставима.

Двигательную работоспособность оценивали с помощью теппинг-теста. По мере лечения с Д0 до Д15 двигательная работоспособность повышалась во всех исследованных группах, но в разной мере. Наиболее значимые показатели повышения регистрировали в группах, получавших рибоксин, цитофлавин, метапрот и метапрот плюс. Максимальные значения из всех групп были после лечения цитофлавином, в меньшей степени рибоксином, и далее, метапротом и метапротом плюс. Эмоксипин и мексидол в данном тесте были неактивны. Важно отметить, что при сравнении подгрупп гипоАС и гиперАС существенной разницы между ними не наблюдали.

Сравнение групп пострадавших было продолжено с использованием шкалы общего впечатления CGI-S и CGI-I. Было найдено, что все исследованные препараты проявили антиастеническую активность, хотя она была выражена в разной степени. Максимальные значения регистрировали к Д15, при этом наиболее активны по шкале CGI-S были метапрот, метапрот плюс, цитофлавин и рибоксин, в меньшей степени мексидол и эмоксипин. По шкале CGI-I препараты показали приблизительно равную противоастеническую активность. В то же время, в сравнении со стандартной схемой лечения метапрот и метапрот плюс значимо ($p < 0,05$) были более эффективны у пострадавших с гиперАС формой астении, в то время как цитофлавин – с гипоАС астеническим симптомокомплексом.

Оценка выраженности и динамики побочной симптоматики с помощью шкалы побочной симптоматики показала отсутствие существенных нежелательных проявлений у исследуемых препаратов. К концу курса лечения (Д15) при назначении эмоксипина и мексидола в отдельных случаях регистрировали повышенную тревожность, нервозность, раздражительность, при назначении рибосина или цитофлавина в отдельных случаях к Д15 были отмечены подавленное настроение, депрессивность, повышенная утомляемость, сонливость, при назначении метапрота и метапрот плюс в ходе лечения были выявлены повышенная тревожность, нервозность, раздражительность, некоторое беспокойство, агитация. Во всех случаях суммарная оценка нежелательных эффектов не выявила достоверности между группами, получавшими препараты, и контролем (плацебо). Кроме того, не были выявлены различия в побочной симптоматике между подгруппами гиперАС и гипоАС астенических расстройств.

Таблица 3. Эффективность лечения астенических расстройств у пострадавших с сочетанными травмами с помощью сукцинатсодержащих препаратов, оцененные по показателям ПОЛ и активности антиокислительных систем ($M \pm m$)

№№ п/п	Препарат	Показатели	Дни наблюдений	
			Д0	Д15
1	Эмоксипин	ДК, ммоль/л	34,05±0,29	21,31±0,15**#
		МДА, мкмоль/л	8,27±0,21	4,86±0,11**#
		СОД, А/мг белка	0,54±0,14	0,72±0,16#
		Глутатион, ммоль/л	0,65±0,05	1,38±0,10**#
2	Мексидол	ДК, ммоль/л	33,19±0,31	22,44±0,15**#
		МДА, мкмоль/л	8,68±0,21	4,98±0,10**#
		СОД, А/мг белка	0,52±0,13	0,89±0,17**#
		Глутатион, ммоль/л	0,71±0,05	1,44±0,09**#
3	Рибоксин	ДК, ммоль/л	36,24±0,17	28,73±0,19**#
		МДА, мкмоль/л	8,22±0,19	5,96±0,09**#
		СОД, А/мг белка	0,49±0,15	0,74±0,15#
		Глутатион, ммоль/л	0,69±0,08	1,27±0,08**#
4	Цитофлавин	ДК, ммоль/л	37,03±0,19	25,16±0,15**#
		МДА, мкмоль/л	8,49±0,19	4,96±0,10**#
		СОД, А/мг белка	0,41±0,13	1,00±0,14**#
		Глутатион, ммоль/л	0,63±0,07	1,88±0,10**#
5	Метапрот	ДК, ммоль/л	34,26±0,21	20,14±0,14**#
		МДА, мкмоль/л	8,67±0,19	4,75±0,09**#
		СОД, А/мг белка	0,42±0,11	0,88±0,15**#
		Глутатион, ммоль/л	0,75±0,07	1,79±0,09**#
6	Метапрот плюс	ДК, ммоль/л	36,49±0,19	19,87±0,17**#
		МДА, мкмоль/л	8,33±0,19	4,52±0,10**#
		СОД, А/мг белка	0,49±0,14	1,04±0,15**#
		Глутатион, ммоль/л	0,68±0,12	1,91±0,09**#
7	Плацебо инъекция	ДК, ммоль/л	37,33±0,16	35,35±0,17
		МДА, мкмоль/л	8,48±0,19	7,91±0,11
		СОД, А/мг белка	0,51±0,12	0,66±0,13
		Глутатион, ммоль/л	0,67±0,06	0,82±0,09
8	Плацебо внутрь	ДК, ммоль/л	36,62±0,17	34,83±0,16
		МДА, мкмоль/л	8,39±0,19	6,81±0,17
		СОД, А/мг белка	0,56±0,16	0,72±0,16
		Глутатион, ммоль/л	0,71±0,09	0,92±0,07
9	Здоровые (норма)	ДК, ммоль/л	15,56±0,16	
		МДА, мкмоль/л	3,6±0,07	
		СОД, А/мг белка	1,17±0,13	
		Глутатион, ммоль/л	2,18±0,08	

Примечание: ДК – диеновые конъюгаты; МДА – малоновый диальдегид; СОД – супероксиддисмутаза; * $p < 0,05$ в сравнении с периодом до лечения (Д0). # $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля (плацебо)

Объективным признаком лечения пострадавших с сочетанной травмой явилась оценка динамики перекисного окисления липидов и активности антиокислительных систем в сыворотке крови больных (табл. 3). Видно, что для пострадавших с травмами характерно значимое повышение содержания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) – диеновых конъюгатов (более чем вдвое) и малонового диальдегида (в 2,3-2,5 раза в среднем). Активность супероксиддисмутазы при этом снижалась в 2,5-3 раза, а содержание восстановленного глутатиона – почти в 3 раза. Лечение препаратами метаболического типа действия улучшало окислительный статус пострадавших: содержание диеновых конъюгатов и малонового диальдегида на Д15 значимо ($p < 0,05$) снижалось, хотя и не достигало уровней контрольных значений, характерных для здоровых добровольцев. При этом наиболее выраженное снижение регистрировали в группах, получавших эмоксипин/мексидол или метапрот/метапрот плюс. Достоверных различий между указанными группами не выявлено. В обеих группах, получавших плацебо, не отмечали существенных различий между Д0 и Д15, хотя тенденция к снижению показателей ПОЛ выявлялась. Активность супероксиддисмутазы после лечения возрастала, но только в группах, получавших цитофлавин и метапрот плюс, значения активности были близки к показателям здоровых людей. Аналогичным образом, содержание восстановленного глутатиона повышалось в ходе лечения, но приближалось

к нормальным значениям только в группах, леченных цитофлавином, метапротом и метапротом плюс.

Следовательно, показатели ПОЛ и активности антиокислительных систем являются довольно чувствительным маркером при оценке динамики лечения пострадавших с сочетанной травмой. Наибольшую активность проявляли препараты, в механизме действия которых имеется доказанный антиокислительный эффект, это эмоксипин/мексидол и метапрот/метапрот плюс по показателям снижения ПОЛ и цитофлавин, метапрот и метапрот плюс – по активности антиокислительных систем.

Обсуждение результатов исследования

В основе выявленных астенических нарушений лежали 3 группы признаков, характерных для всех астенических расстройств соматогенного происхождения [7, 14]. В первую группу отнесли общесоматические проявления: 1) повышенную психическую и физическую истощаемость, снижение продуктивности психической деятельности, утомляемость, неспособность к длительному активному сосредоточению внимания, нарушения памяти, снижение работоспособности, эмоциональная неустойчивость, гипобулия; 2) расстройства сна, проявлявшиеся нарушенным засыпанием, частыми и/или ранними пробуждениями, яркими, подробно запоминающимися сновидениями, субъективным ощущением недостатка сна, а иногда, наоборот, повышенной сонливостью; 3) явления висцеро-вегетативной неустойчивости, проявлявшиеся головными болями, головокружением, снижением аппетита, ощущением «мышечной слабости», потливостью, чувством «онемения», «покалывания» в конечностях, неприятные ощущения, тяжесть, давление, покалывание в области сердца, «неритмичность», «перебои» работы сердца, «усиление» сердцебиения, «урчание» и «тяжесть в животе», боли в «боку», в то время как в ходе объективного обследования соответствующие нарушения со стороны внутренних органов и систем не выявлялись.

Вторую группу составили признаки астенического расстройства, не являющиеся для него обязательными (то есть факультативные) [7, 17]: 1) суточные колебания состояния пациентов с улучшением в послеобеденные и вечерние часы, жалобы на выраженную слабость, «замедление мышления», сонливость, несобранность, неспособность сосредоточиться на какой-либо деятельности, ощущение продолжающегося сна в утренние часы; 2) наличие у 2/3 пострадавших тесной связи жалоб и переживаний с полученной травмой, фиксация на изменении состояния своего здоровья, наличие переживаний о возможности необратимой потери трудоспособности; 3) зависимость выраженности астенических расстройств от соматического состояния больных; 4) относительное однообразие выявленных нарушений и предъявляемых жалоб, сочетающееся с их стойкостью (у 3/4 больных); 5) отсутствие положительной динамики после отдыха, в том числе и активного.

Наконец, к 3-й группе признаков были отнесены самые разнообразные психопатологические феномены, связанные с преморбидными личностными особенностями обследуемых, наличием предшествовавших или сопутствующих соматических заболеваний, условиями жизни, социальным окружением.

Перечисленные признаки определяли целостную клиническую структуру и разнообразие расстройств астенического спектра у пострадавших с сочетанными травмами. Каждый из отмеченных выше признаков мог как доминировать в структуре расстройств, определяя их клиническое своеобразие у данного конкретного больного, так и практически отсутствовать. С целью дифференциации признаков для фармакологической коррекции были выделены следующие основные варианты астенических состояний: адинамический (10,4%), депрессивный (27,9%), тревожный (22,1%), ипохондрический (9,5%), обсессивный (4,9%), эйфорический (18,8%) и сенситивный (6,6%). При этом все выделенные варианты характеризовались ведущей астенической симптоматикой, клиническое своеобразие которой определяли аффективные и когнитивные нарушения.

Таким образом, в работе были выделены две ведущие формы астенических состояний – гипостеническая (гипоАС) и гиперстеническая (гиперАС) не только с позиции клинических особенностей состояния, но и для удобства их фармакологической коррекции. Как было отмечено выше, для гипоАС формы были характерны, помимо типичных астенических проявлений, такие признаки, как пассивность, безынициативность, двигательная и идеаторная заторможенность, вялость и стереотипность эмоциональных проявлений, неспособность к кратковременной продуктивной психической деятельности, стойкость и монотонность вегетативных расстройств, сонливость в дневные часы. У пациентов с гиперАС формой астенические расстройства сочетались с явлениями эмоциональной напряженности, тревожности, раздражительности,

неустойчивости аффекта, повышенной истощаемости. Пациенты с данными проявлениями демонстрировали бурную, как правило, кратковременную эмоциональную реакцию на ситуацию, иногда суточные колебания настроения, нарушения сна в виде частого и раннего пробуждения. Депрессивный (27,9%) и адинамический (10,4%) варианты астенического симптомокомплекса нами рассматривались в рамках гипоАС формы, а эйфорической (18,8%) и сенситивной (6,6%) симптоматики чаще наблюдали при гиперАС форме астенических состояний. Больные с тревожными (22,1%) и ипохондрическими (9,5%) вариантами астенического симптомокомплекса были отнесены к каждой из двух его форм с примерно одинаковой частотой. Диагностическое решение зависело в каждом конкретном случае от особенностей взаимосвязи психопатологических признаков в структуре астенических расстройств.

Таким образом, следует констатировать, что астенический симптомокомплекс возникает у всех больных и пострадавших с сочетанными травмами и может быть представлен рядом клинических вариантов, которые можно условно свести к двум основным формам – гипоАС со сдвигом аффективной симптоматики в сторону депрессивных нарушений и гиперАС со сдвигом в сторону эйфорических нарушений.

В процессе дифференциальной диагностики и оценки степени тяжести расстройств астенического спектра было установлено, что признаки астенического синдрома у больных и пострадавших с сочетанными травмами могли либо доминировать в структуре психического состояния, либо проявляться достаточно слабо. Поэтому мы учитывали значение каждого симптома в отдельности, как и его взаимоотношение с другими симптомами для оценки целостной клинической структуры астенического симптомокомплекса. Для этой цели проводили клинико-психологическое тестирование пострадавших. Следует сразу отметить, что истинно астенических шкал сравнительно мало [12, 13], поэтому использовали набор специальных шкал для оценки разных аспектов психической деятельности больных.

Проведенное клинико-психологическое исследование подтвердило наличие нарушений астенического спектра различной степени тяжести у всех больных и пострадавших с сочетанными травмами. Выявленная зависимость выраженности астенических нарушений от степени тяжести травмы и степени тяжести соматического состояния на момент поступления в стационар позволяет утверждать, что ведущая роль в формировании и динамике расстройств астенического спектра принадлежит истощению энергетического ресурса вследствие полученных пострадавшими травм.

Структурирование астенического симптомокомплекса у каждого больного зависело от набора факторов, основными из которых были собственно травматическое воздействие, общесоматическое состояние, а также преморбидные черты личности. Основными клиническими вариантами расстройств астенического спектра у пострадавших с сочетанными травмами являются: депрессивный > тревожный > эйфорический > ипохондрический > адинамический > и сенситивный (расположены в порядке убывания представленности в целом по выборке). В то же время можно выделить и переходные, смешанные и промежуточные формы астении [7].

Сравнение клинической эффективности сукцинатсодержащих и сукцинатнесодержащих метаболических препаратов у пострадавших с сочетанными травмами, показало, что антиастеническое действие препаратов становится заметным уже к исходу первой недели терапии (Д7), усиливаясь к концу лечения (Д15). При оценке по шкале SCL-90-R [18] положительный эффект к 7-м суткам терапии отмечали для препаратов эмоксипина, мексидола, рибоксина. При оценке по Айовской шкале астении (IFS) наибольшую эффективность показали препараты цитофлавин, метапрот, метапрот плюс. Остальные препараты (эмоксипин, мексидол, рибоксин), хотя и проявляли положительные тенденции, оказались неэффективными. Оценивая влияние метаболических средств на депрессивность, следует отметить, что цитофлавин, метапрот и метапрот плюс выявили антидепрессантное действие по шкале SCL-90-R. В то же время эмоксипин, мексидол и рибоксин по данной шкале не проявляли антидепрессантного действия. Более углубленное исследование антидепрессантной активности по шкале депрессии Гамильтона [19] подтвердило этот вид активности только у метапрота и метапрота плюс. В остальных группах не наблюдали достоверных различий в сравнении с группой плацебо. Еще одна особенность антидепрессантного эффекта от Д0 к Д7 и Д15, показали оставались на сопоставимом уровне. По шкале SCL-90-R большинство исследованных препаратов проявило также анксиолитическую активность. Под влиянием лечения во всех группах, включая группы плацебо, отмечали редукцию тревожности от Д0 к Д7 и далее, к Д15. При объективной оценке транквилизирующих свойств препаратов по шкале тревожности Гамильтона только метапрот и метапрот плюс выявили значимую анксиолитическую активность как в сравнении с группой плацебо ($p < 0,05$), так и в сравнении с первым днем исследования (Д0, $p < 0,05$). Остальные препараты не проявляли

статистически значимых анксиолитических свойств. Мексидол, цитофлавин, метапрот и метапрот плюс достоверно увеличивались показатели кратковременной памяти по А.Р. Лурия в сравнении с группой контроля (плацебо). Наиболее значимые показатели повышения двигательной работоспособности по теппинг-тесту регистрировали в группах, получавших рибоксин, цитофлавин, метапрот и метапрот плюс. Максимальные значения из всех групп были после лечения цитофлавином, в меньшей степени рибоксином, и далее, метапротом и метапротом плюс. Не было получено достоверного эффекта в сравнении с контролем (плацебо) в группах, получавших эмоксипин и рибоксин. Наконец, по показателям шкал общего клинического впечатления CGI-S и CGI-I [18] все исследованные препараты выявили антиастеническое действие. Максимальные значения регистрировали к Д15, при этом наиболее активны по шкале CGI-S были метапрот, метапрот плюс, цитофлавин и рибоксин, в меньшей степени мексидол и эмоксипин. По шкале CGI-I препараты показали приблизительно равную противоастеническую активность. При этом препараты метаболического типа действия обладали хорошей переносимостью и практически не проявляли нежелательных (побочных) эффектов.

В целом, полученные данные совпадают с высказанным нами ранее [6, 15] мнением, что наличие в молекуле метаболического препарата янтарной кислоты в виде сукцината-радикала или же как смесь с основным действующим веществом может изменять спектр фармакологической активности базового соединения. При этом нельзя утверждать, что активность препарата усиливается, она может не меняться по одному направлению, например, антигипоксической активности, но усиливаться по другому направлению, например, мнотропному или антиастеническому. И полученные результаты являются тому подтверждением. Не во всех тестах выявлена более высокая антиастеническая активность у сукцинатсодержащих препаратов в сравнении с сукцинатнесодержащими соединениями, но в целом, сукцинатсодержащие препараты демонстрировали более стабильные положительные результаты. Это отразилось и при оценке показателей ПОЛ и активности антиокислительных систем в качестве маркеров динамики лечения, пострадавших с сочетанной травмой. Согласно этим данным, наибольшую активность проявляли препараты, в механизме действия которых имеется доказанный антиокислительный эффект, это эмоксипин/мексидол и метапрот/метапрот плюс по показателям снижения ПОЛ и цитофлавин, метапрот и метапрот плюс – по активности антиокислительных систем.

Выводы

1. Астенические расстройства возникают у разных категорий больных и пострадавших и в большинстве своем проявляются астено-депрессивным, тревожно-астеническим и астено-эйфорическим (суб)клиническими вариантами.
2. Сравнение клинической эффективности сукцинатнесодержащих и сукцинатсодержащих метаболических препаратов у пострадавших с сочетанными травмами выявляет их антиастеническое действие, которое становится заметным уже к исходу первой недели терапии (Д7), усиливаясь к концу лечения (Д15).
3. Антиастеническое действие наиболее выражено при курсовом назначении сукцинатсодержащих препаратов (цитофлавин, метапрот плюс, мексидол) в сравнении с сукцинатнесодержащими метаболическими протекторами (эмоксипин, рибоксин, метапрот) и проявляется собственно противоастеническим, антидепрессантным, противотревожным, ноотропоподобным (когнитивным) и положительным общесоматическим действием препаратов. При этом препараты метаболического типа действия обладают хорошей переносимостью и практически не проявляют нежелательных (побочных) эффектов.

Литература (references)

1. Гуманенко Е.К., Бояринцев В.В., Ващенко В.В., Супрун Т.Ю. Объективная оценка тяжести травм // Военно-медицинский журнал. – 1996. – №10. – С. 25-34. [Gumanenko E.K., Boyarintsev V.V., Vaschenkov V.V., Suprun T.Y. *Voенno-meditsinskii zhurnal*. Military Medical Journal. – 1996. – N10. – P. 25-34. (in Russian)]
2. Дубинина Е.Е., Сальникова Л.А., Ефимова Л.Ф. Активность и изоферментный спектр СОД эритроцитов в плазме крови человека // Лабораторное дело. – 1983. – №10. – С. 30-33. [Dubinina E.E., Sal'nikova L.A., Efimova L.F. *Laboratornoe delo*. Laboratory points. – 1983. – N10. – P. 30-33. (in Russian)]

3. Костов Ф.Ф., Родичкин П.В., Бузник Г.В. и др. Методика профилактики донозологических проявлений реактивной астении у спортсменов // Вестник психотерапии. – 2020. – №73(78). – С. 100-109. [Kostov F.F., Rodichkin P.V., Buznik G.V. I dr. *Vestnik psichoterapii*. Gerald of Psychotherapy. – 2020. – N73(78). – P. 100-109. (in Russian)]
4. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. – М.: Изд-во МГУ, 1973. – 374 с. [Luriya A.R. *Osnovy neiropsichologii*. Basis of neuropsychology. – Moscow: MGU Publ. House, 1973. – 374 p. (in Russian)]
5. Лытаев С.А., Овчинников Б.В., Дьяконов И.Ф. Основы клинической психологии и медицинской психодиагностики. – СПб: Элби-СПб, 2008. – 320 с. [Lytayev S.A., Ovchinnikov B.V., Diakonov I.F. *Osnovy klinicheskoi psichologii I meditsinskoi psichodiagnostiki*. Basis of clinical psychology and medical psychodiagnosics. St. Petersburg: Elbi-SPb, 2008. – 320 p. (in Russian)]
6. Марышева В.В., Шабанов П.Д. Повышение физической выносливости у животных препаратами с тиомочевинной группировкой (обзор литературы) // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2019. – Т.17, №1. – С.17-30. Doi: 10.7816/RCF17117-30. [Marysheva V.V., Shabanov P.D. *Obzory po klinicheskoi farmakologii I lekarstvennoi terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2019. V.17, N1. – P. 17-30. Doi: 10.7816/RCF17117-30 (in Russian)]
7. Одинак М.М., Шамрей В.К., Софронов А.Г. и др. Астенические расстройства. – СПб., 2003. – 46 с. [Odinak M.M., Shamrei V.K., Sofronov A.G. I dr. *Astenicheskie rasstroistva*. Asthenic disorders. – St. Petersburg, 2003. – 46 p. (in Russian)]
8. Путилина Ф.Е. Определение содержания восстановленного глутатиона // Методы биохимических исследований / Под ред. М.И. Прохоровой. – Л.: ЛГУ, 1982. – С. 183 – 187. [Putilina F.E. *Metody biochimicheskikh issledovaniy*. Methods of biochemical studies / Ed. by M.I. Prohorova. – Leningrad: LGU, 1982. – P.183-187. (in Russian)]
9. Родичкин П.В., Костов Ф.Ф., Бузник Г.В. Эмоциональная устойчивость как фактор профилактики астении у спортсменов высокого класса // Теория и практика физич. культуры. – 2015. – №10. – С.39-42. [Rodichkin P.V., Kostov F.F., Buznik G.V. *Teoriya I praktika fizicheskoi kul'tury*. Theory and Practice of Physical Culture. – 2015. – N10. – P.39-42. (in Russian)]
10. Стальная И.Д. Метод определения диеновых конъюгатов ненасыщенных высших жирных кислот // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 63 – 64. [Stal'naya I.D. *Sovremennye metody v biohimii*. Modern methods in biochemistry / Ed. By V.N. Orehovich. – Moscow: Meditsina, 1977. – P.63-64. (in Russian)]
11. Стальная И.Д., Горишвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 66 – 68. [Stal'naya I.D., Girishvili T.G. *Sovremennye metody v biohimii*. Modern methods in biochemistry / Ed. By V.N. Orehovich. – Moscow: Meditsina, 1977. – P.66-68. (in Russian)]
12. Тарабрина Н.В. Практикум по психологии посттравматического стресса. – СПб., 2001. – 272 с. [Tarabrina N.V. *Praktikum po psichologii posttravmaticheskogo stressa*. Guidline on psychology of posttraumatic stress. – St. Petersburg, 2001. – 272 p. (in Russian)]
13. Фирилева Ж.Е., Родичкин П.В., Бузник Г.В. Физическая реабилитация и фармакотерапия когнитивных функций и астенических расстройств у пациентов, перенесших инсульт // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2019. – Т.17, №1. – С. 87-92. [Firilyeva Z.E., Rodichkin P.V., Buznik G.V. *Obzory po klinicheskoi farmakologii I lekarstvennoi terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2019. – V.17, N1. – P. 87-92. (in Russian)]
14. Хабаров И.Ю. Астенические расстройства у военнослужащих с сочетанными травмами (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб: ВМедА, 2008. – 23 с. [Khabarov I.Y. *Astenicheskie rasstroistva u voennosluzhaschih s sochetannymi travmami*. (kand. dis.). Asthenic disorders in military men with combined traumas. (Author's Abstract of Candidate Thesis). – St. Petersburg: VMA, 2008. – 23 p. (in Russian)]
15. Шабанов П.Д. Психофармакология. – СПб: ЭЛБИ-СПб, 2008. – 456 с. [Shabanov P.D. *Psichofarmakologiya*. Psychopharmacology. – St. Petersburg: Elbi-SPb, 2008. – 456 p. (in Russian)]
16. Шабанов П.Д., Морозов А.И., Лебедев А.А., Бычков Е.Р. Фармакологический профиль нового атипичного нейролептика диазалептина, производного 1,2-дизаацклопропана // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2017. – Т.16, №2. – С.5-14. [Shabanov P.D., Morozov A.I., Lebedev A.A., Bychkov E.R. *Vestnik Smolenskoj meditsinskoi akademii*. Gerald of Smolensk Medical Academy. – 2017. – V.16, N2. – P. 5-14. (in Russian)]
17. Шамрей В.К., Курпатов В.И., Хабаров И.Ю., Шабанов П.Д. Клиническое применение тенотена в качестве анксиолитического и антиастенического средства // Психофармакология и биологическая наркология. – 2006. – Т.6, №1-2. – С. 1212-1219. [Shamrei V.K., Kurpatov V.I., Khabarov I.Y., Shabanov P.D. *Psichofarmakologiya I biologicheskaya narkologiya*. Psychopharmacology and Biological Narcology. – 2006. – V.6, N1-2. – P. 1212-1219. (in Russian)]

18. Guy W. Early clinical drug evaluation (ECDEU) assessment manual. – Rockville: National Institute of Mental Health, 1976. – 65 p.
19. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating // *Journal of Social and Medical Psychology*. – 1959. – V.32. – P. 50-55.
20. Hartz A., Bentler S., Watson D. Measuring fatigue severity in primary care patients // *Journal of Psychosomatic Research*. – 2003. – V.54, N6. – P. 515-521.
21. Johnson T., Patel R., Scott N. et al. Access to disease treatment among patients presenting to the emergency department with asthma or hypertension // *Journal of Emergency Medicine*. – 2015. – V.48, N5. – P. 527-535.
22. Kaya A., Akgöl G., Gülkesen A. et al. Cerebral blood flow volume using color duplex sonography in patients with fibromyalgia syndrome // *Archives of Rheumatology*. – 2018. – V.33, N1. – P. 66-72.
23. Lapin I. Phenibut (beta-phenyl-GABA): a tranquilizer and nootropic drug // *CNS Drug Review*. – 2001. – V.7, N4. – P. 471-481.
24. Milovanova O.A., Astanina S.Y. Treatment of asthenoneurotic disorders in children // *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. – 2016. – V.116, N12. – P. 112-113.
25. Neumeister B. Virale Infektionen // *Klinikleitfaden Labordiagnostik*. – 2015. – P. 617-677.
26. Shabanov P.D., Zarubina I.V. Hypoxia and antihypoxants, focus on brain injury // *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. – 2019. – V.17, N1. – P. 7-16.
27. Rickels K., Schweizer E., Case W.G., Greenblatt D.J. Long-term therapeutic use of benzodiazepines. I. Effects of abrupt discontinuation // *Archives of General Psychiatry*. – 1990. – V. 47. – P. 899-907.
28. Rousseau M.-C., Baumstarck K., Billette de Villemeur T., Auquier P. Evaluation of quality of life in individuals with severe chronic motor disability: A major challenge // *Intractable and Rare Diseases Research*. – 2016. – V.5, N2. – P. 83-89.
29. Schaffler K., Wolf O.T., Burkart M. No benefit adding eleutherococcus senticosus to stress management training in stress-related fatigue/weakness, impaired work or concentration, a randomized controlled study // *Pharmacopsychiatry*. – 2013. – V. 46, N5. – P. 181-190.
30. Schuppner R., Maehlmann J., Dirks M. et al. Neurological Sequelae in Adults after E coli O104:H4 Infection-Induced Hemolytic-Uremic Syndrome // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – V. 95, N6. – P. e2337.
31. Van der Schaaf M.E., Schmits I.C., Roerink M. et al. Investigating neural mechanisms of change of cognitive behavioural therapy for chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial // *BMC Psychiatry*. – 2015. – V. 15. – P. 144.
32. Vink M., Vink-Niese A. Cognitive behavioural therapy for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome is not effective. Re-analysis of a Cochrane review // *Health Psychology Open*. – 2019. – V.6, N1. – P. 2055102919840614.
33. Vink M., Vink-Niese F. Work rehabilitation and medical retirement for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients. A review and appraisal of diagnostic strategies // *Diagnostics (Basel)*. – 2019. – V.9, N4. – P. 124.
34. Voronina T.A. Mexidol: the spectrum of pharmacological effects // *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. – 2012. – V. 112, N12. – P. 86-90.
35. Voronina T.A., Iasnetsov V.V., Smirnov L.D. et al. Mexidol effects in extreme conditions (experiments with animals) // *Aerospace and environmental medicine*. – 2007. – V.41, N1. – P. 42-47.
36. Voronina T.A., Ivanova E.A. Combined administration of mexidol with known medicines // *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. – 2019. – V.119, N4. – P. 115-124.

Информация об авторах

Бузник Галина Викторовна – кандидат медицинских наук, докторант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: galina.viki@mail.ru

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

УДК 616.717.61

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.4

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АСТЕНИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ВСЛЕДСТВИЕ НЕВРОТИЧЕСКИХ И СВЯЗАННЫХ СО СТРЕССОМ РАССТРОЙСТВ ФЕНАЗЕПАМОМ И СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩИМИ МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ПРОТЕКТОРАМИ© Бузник Г.В.¹, Шабанов П.Д.^{1,2}¹Институт экспериментальной медицины, Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6*Резюме*

Цель. Оценить эффективность лечения астенического симптомокомплекса у больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами с помощью сукцинатсодержащих метаболитических протекторов (мексидол, рибоксин/цитофлавин, метапрот/метапрот плюс) в сравнении с бензодиазепиновыми транквилизаторами (феназепам).

Методы. У 142 больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами клиническими, клиничко-психологическими и инструментальными методами выявлен астенический синдром, проявляющийся преимущественно жалобы соматического характера – головными болями, нарушениями функции кишечника, кардиалгиями, инспираторной одышкой (60,1%), слабостью (52,4%), быстрой утомляемостью (61,9%), вегетативной лабильностью (81,8%). Невротическая симптоматика во всех случаях была связана с психотравмирующей ситуацией.

Результаты. Метаболитические протекторы, содержащие (мексидол, цитофлавин, метапрот плюс) или не содержащие (рибоксин, метапрот) сукцинат в своей структуре, проявляли клиническую эффективность в устранении либо уменьшении астенического симптомокомплекса у данной категории больных, причем сукцинатсодержащие препараты были более эффективны. Так, по Айвовой шкале астении (IFS) наиболее эффективными в плане устранения астенической симптоматики были цитофлавин, метапрот, метапрот плюс и феназепам, слабее (но достоверно, $p < 0,05$) действовал мексидол. Плацебо, как и рибоксин, не проявляли антиастенических свойств. Антиастеническое действие проявлялось собственно противоастеническим, антидепрессантным, противотревожным, ноотропоподобным (когнитивным) и положительным общесоматическим действием препаратов.

Заключение. Рекомендовано при лечении больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами специально обращать внимание на коррекцию астенических расстройств.

Ключевые слова: астенический синдром, неврозы, связанными со стрессом расстройства, метаболитическая терапия, мексидол, рибоксин, цитофлавин, метапрот, метапрот плюс

PHARMACOTHERAPY OF ASTHENIC DISORDERS IN NEUROTICS AND PATIENTS WITH STRESS-ASSOCIATED DISORDERS BY MEANS OF SUCCINATE CONTAINING DRUGSBuznik G.V.¹, Shabanov P.D.^{1,2}¹Institute of Experimental Medicine, 12, Acad. Pavlov St., 197376, St. Petersburg, Russia²S.M. Kirov Military Medical Academy, 6, Acad. Lebedeva St., 194044, St. Petersburg, Russia*Abstract*

Objective was to assess the efficacy of treatment of asthenic syndrome in neurotics and patients with stress-associated disorders by means of succinate containing metabolic protectors (mexidol, riboxine/cytoflavine, metaprot/metaprot plus) in comparison with benzodiazepine tranquilizers (phenazepam).

Methods. In 142 patients with neurosis or stress-associated disorders, asthenic syndrome was revealed by clinical, psychological and instrumental methods. Asthenic syndrome was performed with somatic complaints preferably: headaches, bowel function disorders, cardialgias, inspiratory dispnoe (60,1%), weakness (52,4%), high psychic and physical tiredness (61,9%), vegetative lability (81,8%). As a rule, neurotic syndrome was connected with psychotraumatic situation.

Results. Metabolic protectors containing (mexidol, cytoflavine, metaprot plus) or non-containing (riboxine, metaprot) succinate in their structure were clinically effective in abolition or reduction of asthenic syndrome in such patients, succinate containing drugs being more effective. As an example, in Iowa Fatigue Scale, cytoflavine, metaprot, metaprot plus and phenazepam revealed high antiasthenic activity, mexidol also was active ($p < 0.05$), but in a less degree, and placebo and riboxine had no effect. Antiasthentic action was represented by proper anthiasthenic, antidepressant, anxiolytic, nootropic (cognitive) and positive general somatic effects of the drugs.

Conclusion. Special correction of asthenic disorders with succinate-containing metabolic drugs is recommended in patients with neurosis or stress-associated disorders.

Keywords: asthenic syndrome, neurosis, stress-associated disorders, metabolic therapy, mexidol, riboxine, cytoflavine, metaprot, metaprot plus, phenazepam

Введение

Термин «астения» в переводе с греческого языка означает «отсутствие силы», «бессилие» [9]. В клинической практике астения может встречаться в качестве ведущего (или единственного) либо одного из многих проявлений основного заболевания [10]. Астенические проявления (синдромы) формируются в период реконвалесценции после инфекционных болезней и экзогенных интоксикаций, нередко встречаются в исходе соматических заболеваний, травм и ранений, отмечаются при многих профессиональных заболеваниях, связанных с чрезмерными нагрузками и хроническими стрессирующими воздействиями [17]. С позиций этиологии астенические состояния делят на две большие группы – соматогенные (физиогенные) и психогенные астении [1].

Для лечения астенических расстройств используют различные психотерапевтические методы [11], широкий спектр психофармакологических средств, главным образом транквилизирующих, антидепрессантных, иногда антипсихотических [5, 12-14], многочисленные симптоматические средства для лечения основных заболеваний, в том числе антигипертензивные, антитромботические, антиостеопорозные, анальгетики и другие [8, 15].

Принято считать, что средствами выбора для лечения психогенных астений являются транквилизаторы бензодиазепинового ряда. Наиболее часто назначают алпразолам (1-2 мг/сут), бромазепам (4-8 мг/сут), диазепам (15-45 мг/сут), клобазам (20-40 мг/сут), клоназепам (4-6 мг/сут), клоразепат (20 мг/сут), лоразепам (6-9 мг/сут), медазепам (30-40 мг/сут), мидазолам (7,5-15 мг/сут), нитразепам (5-10 мг/сут), оксазепам (30-50 мг/сут), темазепам (40-50 мг/кг), тофизолам (150 мг/кг), триазолам (0,25 мг/сут), феназепам (2-3 мг/сут), флуразепам (30 мг/кг), флунитразепам (2 мг/кг), хлордиазепоксид (30-50 мг/сут), предназначенные для приема внутрь, более предпочтительного, чем парентеральное введение препаратов [4, 7].

Большую группу средств лечения астенического симптомокомплекса представляют транквилизаторы небензодиазепинового ряда: мепробамат, гидроксизин, бенактизин, метамизил, пирроксан, афобазол, фенибут, пропротен-100, тенотен [4]. В отличие от бензодиазепинов, они действуют более мягко и показаны для лечения, главным образом, соматогенных, смешанных и адаптационных форм астений. Большим достоинством этих препаратов является практическое отсутствие нежелательных явлений, типичных для бензодиазепинов (избыточная сонливость, миорелаксация, нарушения концентрации внимания, замедление скорости мыслительных процессов, феномены привыкания и пристрастия).

В последние годы для лечения астенических состояний соматогенного и психогенного происхождения стали активно использовать препараты ноотропного типа действия [14, 15]. Среди них высокую активность проявляют как классические ноотропы типа пирацетама, пиридитола, пантогама [4, 5], так и ноотропоподобные препараты (кортексин, фенибут, пирроксан, мексидол) с выраженным анксиолитическим компонентом в механизме действия [3, 15, 16]. Однако до настоящего времени нет общепринятых установившихся представлений о назначении подобных препаратов, оптимальных дозах и продолжительности курсового лечения, предпочтительности тех или иных средств при различных формах астенического симптомокомплекса.

Целью исследования явилась оценка эффективности лечения астенического симптомокомплекса у больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами с помощью сукцинатсодержащих метаболических протекторов (мексидол, рибоксин/цитофлавин, метапрот/метапрот плюс) в сравнении с бензодиазепиновыми транквилизаторами (феназепам).

Методика

Исследование выполнено на базе ГБУЗ «Городская больница №40» Курортного района Санкт-Петербурга и поликлиники Курортного района Санкт-Петербурга.

Дизайн исследования представлял собой двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное сравнительное исследование сукцинатнесодержащих и сукцинатсодержащих препаратов (мексидол, рибоксин/цитофлавин и метапрот/метапрот плюс) в сравнении с феназепамом, применяемых в рамках комплексной терапии невротических и связанных со стрессом расстройств.

Количество рандомизированных пациентов составило 142 человека из 372 наблюдаемых больных. Контингент больных был амбулаторный. Критериями включения явились: больные в возрасте от 18 до 65 лет; наличие диагнозов неврастении (F48), расстройства адаптации по типу смешанной тревожно-депрессивной реакции (F43.22), генерализованного тревожного расстройства (F41.1), смешанного тревожно-депрессивного расстройства (F41.2) по МКБ-10; отсутствие приема психотропных лекарственных средств на протяжении не менее недели до начала испытаний и во время его проведения; амбулаторный контингент.

Критериями исключения были: беременность и кормление грудью; коморбидный диагноз другого тревожного расстройства; эпилепсия и судорожные состояния в анамнезе; алкоголизм и злоупотребление психоактивными препаратами, шизофрения; любые клинически значимые заболевания почек, печени, сердечно-сосудистой, дыхательной системы, цереброваскулярные расстройства в стадии декомпенсации.

В ходе исследования оценивали динамику астено-невротической симптоматики и других психопатологических феноменов клинко-психопатологическим методом, используя ряд рейтинговых шкал: опросник выраженности психопатологической симптоматики, или SCL-90-R [2]; шкалу общего клинического впечатления CGI-I [6]; шкалу тревоги Гамильтона; шкалу общей оценки функционирования GAF, которая применяется в классификации болезней DSM-IV (1995) для обобщенной оценки тяжести состояния; Айовскую шкалу астении (Iowa fatigue scale); шкалу САН (самочувствие, активность, настроение); шкалу побочной симптоматики [2, 3]. Оценка безопасности препарата основывалась также на изучении результатов исследования витальных функций (АД, пульса) и общеклинических анализов крови и мочи.

В крови больных до включения в исследование (D0) и на последний день исследования (D21) определяли показатели перекисного окисления липидов (содержание малонового диальдегида и диеновых конъюгатов) и активность антиокислительных система (активность супероксид-дисмутазы и концентрацию восстановленного глутатиона).

Фармакологические средства для лечения: мексидол (ООО МЦ «Эллара», Москва, Россия; табл. по 0,125 г), рибоксин (ПАО «Биосинтез», Россия; табл. по 0,2 г), цитофлавин (ООО «НТФФ «Полисан», Санкт-Петербург, Россия; табл. по 0,38 г), метапрот (ЗАО «Сотекс», Москва, Россия; капс. по 0,25 г) и метапрот плюс (ООО НПФ «Антивирал», Санкт-Петербург, Россия; капс. 0,175 г: метапрот 0,125 г и янтарная кислота 0,05 г) назначали по 2 табл/капс 3 раза в день после еды. В качестве плацебо применяли таблетки или капсулы, внешне идентичные таблеткам (капсулам) исследованных препаратов, содержащие крахмал и глюкозу. Препаратом сравнения служил анксиолитик феназепам 0,5 мг 3 раза в день. Курс назначения препаратов (мексидол, рибоксин/цитофлавин и метапрот/метапрот плюс и плацебо) составлял 21 день.

Расчёт статистических показателей проводили при помощи программ MS Excel 2007, Statistica 6.0 for Windows, SPSS-15. Среднегрупповые значения, дисперсия результатов исследований, стандартное отклонение, минимальные и максимальные значения показателей вычисляли в разделе «Описательная статистика», значимость среднегрупповых различий – с помощью «двухвыборочного t-теста для средних» для показателей, имеющих нормальное или стремящееся к нормальному распределение. В ряде случаев применяли поправку Йетса. Для показателей, статистическое распределение которых отличалось от нормального, использовали методы непараметрической статистики: U-тест Манна-Уитни, тест Уилкоксона, H-тест по методу Крускала-Уоллеса, тест Фридмана, вычисление W Кендала с использованием критерия χ^2 . Различия считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования

На период скринингового обследования все обследованные жаловались на снижение настроения, раздражительность, тревогу, нарушения сна. Двое больных в анамнезе совершили суицидальные попытки, которые были расценены ранее врачами как демонстративные. Основное место в

структуре симптомов расстройств занимали жалобы соматического характера – головные боли, нарушения функции кишечника, кардиалгии, инспираторная одышка и т. п. (60,1% из основной группы обследованных), 52,4% – жаловались на слабость, 61,9% – на быструю утомляемость, у 81,8% пациентов была выявлена вегетативная лабильность. Невротическая симптоматика во всех случаях была связана с психотравмирующей ситуацией.

На фоне лечения сукцинатнесодержащими и сукцинатсодержащими препаратами мексидолом, рибоксином/цитофлавином и метапротом/метапротом плюс в сравнении с феназепамом у большинства пациентов улучшение состояния отмечали уже к концу первой недели. Позитивные сдвиги касались в основном снижения уровня тревожности, утомляемости, подавленности. При этом наиболее выраженными эти сдвиги были у больных с тревожно-астеническими проявлениями и с тревожно-депрессивным синдромом. У лиц с ипохондрической симптоматикой состояние заметно не улучшалось: сохранялись многочисленные жалобы, хотя, в целом, они отмечали определенное улучшение. При этом 6 больных сообщили об ухудшении своего состояния, высказывали опасения по поводу ожидавшихся ими неизвестных эффектов лекарственных препаратов.

Динамику симптоматики невротических расстройств изучали на основании данных самооценки больных по методике SCL-90-R. Во всех группах изученные показатели характеризовались заметной вариабельностью, что отражает индивидуальные различия в клинической картине заболевания. Однако при рассмотрении среднегрупповых значений этих показателей были выявлены определенные закономерности. В частности, оценка динамики психопатологической симптоматики по шкале SCL-90-R показала, что терапия всеми исследованными метаболическими средствами и феназепамом уменьшает психопатологические нарушения. Безусловно, по эффективности лидировал феназепам, который уменьшал такие показатели, как тревога, враждебность, фобии, паранояльность, психоз и соматические проявления. Сукцинатсодержащие препараты (мексидол, цитофлавин и метапрот плюс) в большей степени нормализовали соматические симптомы, уменьшали obsessions, тревогу, психотические симптомы. В части случаев положительный эффект отмечали уже к Д10, то есть 10-м суткам терапии (мексидол, рибоксин). Среди указанных препаратов заметной активностью обладали мексидол и цитофлавин, меньшей – метапрот плюс и метапрот и наименее значимой – рибоксин. Общая закономерность состояла в том, что и сукцинатнесодержащие (рибоксин, метапрот) и сукцинатсодержащие (мексидол, цитофлавин, метапрот плюс) препараты проявили положительное действие на клиническую картину невротических расстройств, при этом сукцинатсодержащие препараты были более активны, и их действие отмечено по большинству исследованных шкал SCL-90-R. Любопытно отметить, что obsessive симптоматику снижал только мексидол, остальные препараты не проявили активности по данному показателю. Еще одной особенностью действия исследованных препаратов было улучшение соматического состояния в процессе лечения от Д0 к Д10 и Д21 (за исключением рибоксина). Это подчеркивает соматотропный потенциал препаратов метаболического типа действия, механизм которых во многом связан с нормализацией обмена веществ в органах и системах организма. Следовательно, все исследованные метаболические средства улучшают психическое состояние больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами астенического спектра, причем сукцинатсодержащие препараты действуют более выражено и по широкому спектру психопатологических проявлений, проявляя каждый свою специфику.

Следующим тестом в проявлении антиастенического действия сукцинатнесодержащих и сукцинатсодержащих метаболических препаратов у больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами была оценка антидепрессантной активности по шкале депрессий Гамильтона для более углубленного изучения депрессивного компонента в структуре астенических расстройств. Как следует из приведенных данных (табл. 1), все исследованные препараты в разной степени проявили антидепрессантное действие. В группе контроля, получавшей плацебо, отмечали тенденцию к снижению депрессивности. Наиболее выраженное антидепрессантное действие было отмечено в группах, леченных феназепамом, мексидолом, метапротом и метапротом плюс, менее выраженное – в группах, леченных цитофлавином и рибоксином. Положительный эффект в большинстве случаев регистрировали уже к 10-му дню лечения, он усиливался к 21-му дню лечения.

Оценка противотревожной активности сукцинатнесодержащих и сукцинатсодержащих метаболических препаратов по шкале тревожности Гамильтона у больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами выявила сходную со шкалой депрессии картину. Как и в предыдущем случае, наиболее выраженные анксиолитические свойства демонстрировал феназепам, снижая показатели тревоги с $22,4 \pm 1,7$ баллов до начала лечения (Д0) до $6,4 \pm 1,5$ баллов после лечения (Д21). Сравнительно выраженную анксиолитическую активность проявляли мексидол, цитофлавин, метапрот и метапрот плюс. И, наконец, как и в предыдущем тесте,

незначительная противотревожная активность зарегистрирована у рибоксина. Анализ динамики клинических проявлений тревоги показал, что, если сукцинатсодержащие препараты (цитофлавин, мексидол, метапрот плюс) оказывали воздействие преимущественно на когнитивные составляющие тревоги и диссомнические расстройства, то феназепам обладал более сбалансированным фармакологическим спектром, позволяя добиться редукции практически всех симптомов, за исключением фобических проявлений. Следовательно, сукцинатсодержащие препараты (цитофлавин, мексидол, метапрот плюс) проявляют умеренные анксиолитические свойства у больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами, оцененные по шкале тревожности Гамильтона.

Таблица 1. Эффективность лечения астенических расстройств у больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами с помощью сукцинатсодержащих препаратов, оцененные по шкале депрессии Гамильтона, баллы ($M \pm m$)

№№	Группа	Дни наблюдений		
		Д0	Д10	Д21
1	Феназепам, n=20	21,7±1,9	14,3±1,5 [#]	9,1±1,7 ^{**#}
2	Мексидол, n=20	19,8±1,7	14,4±1,3 [#]	10,0±1,5 ^{**#}
3	Рибоксин, n=20	22,7±1,6	18,0±2,2	16,7±2,0 [#]
4	Цитофлавин, n=20	21,9±1,4	16,1±2,0 [#]	12,8±1,8 [#]
5	Метапрот, n=20	19,5±1,1	15,0±1,9	10,4±1,2 ^{**#}
6	Метапрот плюс, n=20	18,6±1,3	14,1±2,1	10,6±1,4 ^{**#}
7	Плацебо, n=22	19,3±0,6	17,1±1,0	16,4±1,1

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ в сравнении с контролем (плацебо); [#] $p < 0,05$ в сравнении с Д0

Оценка динамики астенических нарушений у больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами по Айовской шкале астении (IFS) показала достаточно высокие исходные значения у исследованных больных (табл. 2). Лечение таких пациентов сукцинатнесодержащими и сукцинатсодержащими препаратами в сравнении с феназепамом показало, что все исследованные препараты, за исключением рибоксина, оказывают антиастеническое действие. Наиболее эффективными в плане устранения астенической симптоматики были цитофлавин, метапрот, метапрот плюс и феназепам, слабее (но достоверно, $p < 0,05$) действовал мексидол. Плацебо, как и рибоксин, не проявляли антиастенических свойств.

Таблица 2. Эффективность лечения астенических расстройств у больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами с помощью сукцинатсодержащих препаратов, оцененные по Айовской шкале астении, баллы ($M \pm m$)

№№	Группа	Дни наблюдений		
		Д0	Д10	Д21
1	Феназепам, n=20	32,6±1,9	28,7±1,5	22,4±1,9 ^{**#}
2	Мексидол, n=20	34,1±2,1	31,6±1,6	27,9±2,1 [#]
3	Рибоксин, n=20	33,7±1,9	31,4±1,5	29,6±2,0
4	Цитофлавин, n=20	34,0±2,2	29,6±1,9	19,9±2,1 ^{**}
5	Метапрот, n=20	33,9±2,2	27,4±1,7	21,6±2,2 ^{**}
6	Метапрот плюс, n=20	33,7±1,6	27,3±1,9	23,4±1,1 [*]
7	Плацебо внутрь, n=22	33,5±1,9	32,6±1,5	32,3±1,9

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ в сравнении с контролем (плацебо); [#] $p < 0,05$ в сравнении с Д0

Таким образом, сукцинатсодержащие препараты оказывают антиастеническое действие у больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами, оцененное по шкале IFS. Их эффект был сопоставим с препаратом сравнения феназепамом. В данном наборе тестов рибоксин не проявлял антиастенической активности.

Сравнительное изучение обобщенной оценки функционирования больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами по шкале «GAF» показало выраженную достоверную ($p < 0,05$) положительную динамику в большинстве групп, получавших лечение сукцинатнесодержащими препаратами. Так, общее функционирование больных улучшали мексидол, цитофлавин и метапрот плюс, то есть сукцинатсодержащие метаболические средства. Кроме того, положительный отклик на лечение получен и при назначении феназепама. В то же время, эффективность лечения рибоксином и метапротом была оценена ниже, чем

сукцинатсодержащими препаратами (увеличение по шкале было недостоверным, $p > 0,05$). Это еще раз подчеркивает потенциально высокую метаболическую эффективность сукцинатсодержащих метаболических средств при астенических расстройствах.

Аналогичный вывод можно сделать и при анализе изменения состояния больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами по шкале динамики общего клинического впечатления CGI-I. Было найдено, что клиническую эффективность проявили мексидол, цитофлавин, метапрот и метапрот плюс, а также феназепам. Достоверных различий между группами не выявлено. При этом лечение рибоксином не дало достоверных положительных результатов, хотя показатели между Д0 и Д21 статистически ($p < 0,05$) различались. Плацебо также не дал терапевтически положительного результата. Следовательно, сукцинатсодержащие препараты мексидол, цитофлавин и метапрот плюс проявляют антиастеническое действие у больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами при оценке эффективности сукцинатсодержащих препаратов с использованием шкалы общего клинического впечатления CGI-I.

Тест САН (самочувствие, активность, настроение) является простым субъективным методом оценки действия фармакологических веществ. В нашем исследовании было оценено состояние больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами с помощью теста САН в ходе лечения сукцинатсодержащими метаболическими средствами. Исследование показало, что в ходе лечения метаболическими препаратами и феназепамом наблюдается положительная динамика по показателям самочувствия, активности и настроения от Д0 к Д21. При сравнении с группой плацебо клиническую эффективность выявили сукцинатсодержащие препараты мексидол, цитофлавин, метапрот плюс. Также был активен метапрот. В то же время, феназепам и рибоксин не показали достоверного улучшения показателей в сравнении с группой плацебо. Следовательно, при лечении больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами с помощью сукцинатсодержащих препаратов, оцененном с использованием теста САН, выявлена клиническая эффективность мексидола, цитофлавина, метапрота и метапрота плюс. Достоверных различий между группами не зарегистрировано.

Оценку переносимости препаратов проводили с использованием шкалы побочной симптоматики, которая включала описание нежелательного явления, дату начала, продолжительность, связь с исследуемым препаратом (возможная, вероятная, отчетливая), тяжесть (легкая, средняя, тяжелая). Результаты проведенного анализа показали, что в группах больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами, леченных сукцинатсодержащими препаратами (мексидол, цитофлавин, метапрот плюс), частота и выраженность побочной симптоматики была существенно ниже, чем в группе, получавшей феназепам. В группах, получавших сукцинатсодержащие препараты, лишь у незначительной части пациентов отмечали потливость, головокружение, беспокойство, снижение аппетита, бессонницу, при этом данные проявления практически не влияли на общее функционирование больных. В группе, получавшей феназепам, напротив, побочные эффекты имели выраженный и стойкий характер, оказывая значимое влияние на самочувствие пациентов. Наиболее заметными проявлениями были: дневная сонливость, ортостатические нарушения, мышечная слабость и нарушения аккомодации. Переносимость терапии во большинстве случаев была хорошей, но при этом отказов от лечения в группе больных, принимавших феназепам было больше (15%), чем в других группах, все из них по побочным эффектам. Количество пациентов, у которых побочные явления не повлияли на лечение, в группе больных, принимавших феназепам, составило 17 человек, или 85%, что было больше, чем в остальных группах, за исключением группы, получавшей плацебо (14%).

Обобщая результаты клинических исследований сукцинатсодержащих препаратов у больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами, можно заключить, что использование сукцинатсодержащих препаратов (мексидола, цитофлавина, метапрота плюс) в среднетерапевтических дозах позволяет купировать проявления астенических нарушений, включая тревожные и депрессивные расстройства, и что они являются достаточно безопасным средством терапии.

С целью объективного контроля мы также оценивали динамику перекисного окисления липидов и активности антиокислительных систем в сыворотке крови больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами. Для больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами характерно умеренное повышение содержания продуктов перекисного окисления липидов – диеновых конъюгатов (на 60-70%) и малонового диальдегида (в 2,0-2,2 раза в среднем). Активность супероксиддисмутазы при этом снижалась в 2 раза, а содержание восстановленного глутатиона – почти в 2,5 раза. Лечение препаратами метаболического типа действия улучшало окислительный статус пострадавших: содержание диеновых конъюгатов и малонового диальдегида на Д21 значимо ($p < 0,05$) снижалось, хотя и не достигало уровней

нормальных значений, характерных для здоровых добровольцев. При этом наиболее выраженное снижение регистрировали в группах, получавших мексидол, цитофлавин, метапрот, метапрот плюс и феназепам. Достоверных различий между указанными группами не выявлено. В группе, получавшей плацебо, не отмечали существенных различий между Д0 и Д21. Активность супероксиддисмутазы после лечения возрастала только в группе, получавшей метапрот плюс, приближаясь к значениям активности здоровых добровольцев. Показатель содержания восстановленного глутатиона был более лабильным и повышался в ходе лечения, приближалось к нормальным значениям практически во всех группах, леченных сукцинатсодержащими препаратами и феназепамом (в меньшей степени).

Следовательно, показатели ПОЛ и активности антиокислительных систем являются довольно чувствительным маркером при оценке динамики лечения с невротическими и связанными со стрессом расстройствами. Значения ПОЛ и активности антиокислительных систем в этом случае были менее выражены в сравнении с пострадавшими с сочетанной травмой. Как и ожидалось, на состояние ПОЛ в большей степени влияли препараты, в механизме действия которых имеется доказанный антиокислительный эффект, это мексидол, цитофлавин, метапрот, метапрот плюс и феназепам – по показателям снижения ПОЛ, метапрот плюс – по активности супероксиддисмутазы, и практически все исследованные препараты – по содержанию восстановленного глутатиона.

Обсуждение результатов исследования

Посылкой настоящего исследования явилось допущение, что введение компонента янтарной кислоты в молекулу метаболического средства (в виде сукцинат-радикала или простой смеси с янтарной кислотой) способно изменить базисные свойства препарата [4]. Это означает, что такое замещение может как усилить основное действие препарата, так и вовсе трансформировать его спектр. И, в целом, настоящее исследование в значительной степени доказывает данный тезис.

Итак, при оценке динамики психопатологической симптоматики по шкале SCL-90-R в период терапии исследованными метаболическими средствами и феназепамом была показана клиническая эффективность большинства сукцинатсодержащих препаратов. Не вызывает сомнений, что по эффективности лидировал феназепам, который уменьшал такие показатели, как тревога, враждебность, фобии, паранояльность, психоз и соматические проявления. Бензодиазепиновые транквилизаторы, без сомнения, являются средствами выбора для лечения невротических и связанных со стрессом расстройств [7], и мы наглядно видим мощный антиастенический эффект феназепама. Однако действие феназепама распространялось в большей степени на нервно-психические нарушения у таких больных. В отличие от феназепама, сукцинатсодержащие препараты (мексидол, цитофлавин и метапрот плюс) в большей степени нормализовали соматические симптомы, лишь умеренно уменьшая обсессии, тревогу, психотические симптомы. В части случаев положительный эффект отмечали уже к 10-м сут. терапии (мексидол, рибоксин). Среди указанных препаратов заметной активностью обладали мексидол и цитофлавин, меньшей – метапрот плюс и метапрот и наименее значимой – рибоксин. Это подчеркивает соматотропный потенциал препаратов метаболического типа действия, механизм которых во многом связан с нормализацией обмена веществ в органах и системах организма [3, 15].

Основными психопатологическими показателями пациентов с неврозами и стресс-вызванными расстройствами принято считать депрессию и тревогу [1, 2]. Эти проявления бывают выражены в разной степени у таких больных, но их редукция всегда показательна при оценке клинической эффективности фармакологических средств. Действительно, все исследованные препараты в разной степени проявили антидепрессантное действие, оцененное по шкале депрессии Гамильтона. Наиболее выраженное антидепрессантное действие было отмечено в группах, леченных феназепамом, мексидолом, метапротом и метапротом плюс, менее выраженное – в группах, леченных цитофлавином и рибоксином. Положительный эффект в большинстве случаев регистрировали уже к 10-му дню лечения, он усиливался к 21-му дню лечения. В тесте тревожности Гамильтона, как и ожидалось, наиболее выраженные анксиолитические свойства демонстрировал феназепам, более умеренные – мексидол, цитофлавин, метапрот и метапрот плюс. Как и в предыдущем тесте, незначительная противотревожная активность зарегистрирована у рибоксина. Анализ динамики клинических проявлений тревоги показал, что если сукцинатсодержащие препараты (цитофлавин, мексидол, метапрот плюс) оказывали воздействие преимущественно на когнитивные составляющие тревоги и диссомнические расстройства, то феназепам обладал более сбалансированным фармакологическим спектром, позволяя добиться

редукции практически всех симптомов, за исключением фобических проявлений. Следовательно, сукцинатсодержащие препараты (цитофлавин, мексидол, метапрот плюс) проявляют умеренные анксиолитические свойства у больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами, оцененные по шкале тревожности Гамильтона.

Общая антиастеническая направленность сукцинатсодержащих препаратов была подтверждена с помощью Айовской шкалы астении (IFS), где показано, что все исследованные препараты, за исключением рибоксина, оказывают антиастеническое действие. Наиболее эффективными в плане устранения астенической симптоматики были цитофлавин, метапрот, метапрот плюс и феназепам, слабее действовал мексидол. Плацебо, как и рибоксин, не проявляли антиастенических свойств. Важно отметить, что Айовская шкала астении относится к немногочисленным относительно специфическим методам оценки астенических нарушений [2]. И мы видим, что далеко не все препараты проявляют выраженную эффективность по этому тесту.

Аналогичные результаты получены по шкале GAF, оценивающей общее функционирование больных. Согласно шкале GAF, его улучшали мексидол, цитофлавин и метапрот плюс, то есть сукцинатсодержащие метаболические средства. Кроме того, положительный отклик на лечение получен и при назначении феназепама. В то же время, эффективность лечения рибоксином и метапротом была оценена ниже, чем сукцинатсодержащими препаратами.

Сходный вывод был сделан и при анализе изменения состояния больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами по шкале динамики общего клинического впечатления CGI-I. В данном тесте клиническую эффективность проявили мексидол, цитофлавин, метапрот и метапрот плюс, а также феназепам. Достоверных различий между группами не выявлено. При этом лечение рибоксином не дало достоверных положительных результатов, хотя показатели между Д0 и Д21 статистически ($p < 0,05$) различались.

В тесте САН (самочувствие, активность, настроение) было выявлено, что в ходе лечения метаболическими препаратами и феназепамом наблюдается положительная динамика по исследованным показателям самочувствия, активности и настроения от Д0 к Д21. При сравнении с группой плацебо клиническую эффективность выявили сукцинатсодержащие препараты мексидол, цитофлавин, метапрот плюс. Также был активен метапрот. В то же время, феназепам и рибоксин не показали достоверного улучшения показателей в сравнении с группой плацебо. И это также ожидаемо, поскольку феназепам увеличивал количество нежелательных реакций, которые неблагоприятно влияли на самочувствие и настроение пациентов.

В ходе проведенного лечения больные хорошо переносили исследованные метаболические препараты, что было подтверждено шкалой побочной симптоматики [2]. Феназепам у 15% пациентов вызывал дневную сонливость, ортостатические нарушения, мышечную слабость и нарушения аккомодации.

Наконец, исследование показателей ПОЛ и активности антиокислительных систем при оценке динамики лечения больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами показало, что на состояние ПОЛ в большей степени влияли препараты, в механизме действия которых имеется доказанный антиокислительный эффект, это мексидол, цитофлавин, метапрот, метапрот плюс и феназепам – по показателям снижения ПОЛ, метапрот плюс – по активности супероксиддисмутазы, и практически все исследованные препараты – по содержанию восстановленного глутатиона.

Следовательно, все исследованные метаболические средства улучшают психическое состояние больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами астенического спектра, причем сукцинатсодержащие препараты действуют достаточно выражено и по широкому спектру психопатологических проявлений, проявляя каждый свою специфику.

Выводы

1. У больных с невротическими и связанными со стрессом расстройствами регистрируется астенический симптомокомплекс, проявляющийся как нервно-психическими (снижение настроения, раздражительность, тревога, нарушения сна), так и соматическими (головные боли, нарушения функции кишечника, кардиалгии, инспираторная одышка, слабость, быстрая утомляемость, вегетативная лабильность) симптомами, связанными с психотравмирующей ситуацией.

2. Сравнение клинической эффективности сукцинатнесодержащих (рибоксин, метапрот) и сукцинатсодержащих (мексидол, цитофлавин, метапрот плюс) метаболических препаратов у невротическими и связанными со стрессом расстройствами выявляет их антиастеническое действие, которое становится заметным уже к 10-му дню терапии (Д10), усиливаясь к концу лечения (Д21).
3. Антиастеническое действие наиболее выражено при курсовом (3 нед.) назначении сукцинатсодержащих препаратов (цитофлавин, метапрот плюс, мексидол) в сравнении с сукцинатнесодержащими метаболическими протекторами (эмоксипин, рибоксин, метапрот) и сопоставимо с действие анксиолитика феназепам.
4. Противоастеническая активность исследованных препаратов проявляется собственно противоастеническим, антидепрессантным, противотревожным, ноотропоподобным (когнитивным) и положительным общесоматическим действием препаратов. При этом препараты метаболического типа действия обладают хорошей переносимостью и практически не проявляют нежелательных (побочных) эффектов.

Литература (references)

1. Одинак М.М., Шамрей В.К., Софронов А.Г. и др. Астенические расстройства. – СПб, 2003. – 46 с. [Odinak M.M., Shamrei V.K., Sofronov A.G. I dr. *Astenicheskie rasstroistva*. Asthenic disorders. – St. Petersburg, 2003. – 46 p. (in Russian)]
2. Тарабрина Н.В. Практикум по психологии посттравматического стресса. – СПб, 2001. – 272 с. [Tarabrina N.V. *Praktikum po psichologii posttravmaticheskogo stressa*. Guideline on psychology of posttraumatic stress. – St. Petersburg, 2001. – 272 p. (in Russian)]
3. Хабаров И.Ю. Астенические расстройства у военнослужащих с сочетанными травмами (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.: ВМедА, 2008. – 23 с. [Khabarov I.Y. *Astenicheskie rasstroistva u voennosluzhaschih s sochetannymi travmami*. (kand. dis.). Asthenic disorders in military men with combined traumas. (Author's Abstract of Candidate Thesis). – St. Petersburg: VMedA, 2008. – 23 p. (in Russian)]
4. Шабанов П.Д. Цитофлавин в лечении астенических состояний. – СПб: ВМедА, 2012. – 46 с. [Shabanov P.D. *Tsitoflavin v lechenii astenicheskikh sostoyanii*. Cytoflavine in treatment of asthenic states. – St. Petersburg: VMedA, 2012. – 42 p. (in Russian)]
5. Шабанов П.Д., Морозов А.И., Лебедев А.А., Бычков Е.Р. Фармакологический профиль нового атипичного нейролептика диазалептина, производного 1,2-дизаацклопропана // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т.16, №2. – С.5-14. [Shabanov P.D., Morozov A.I., Lebedev A.A., Bychkov E.R. *Vestnik Smolenskoj meditsinskoi akademii*. Gerald of Smolensk Medical Academy. – 2017. – V.16, N2. – P.5-14. (in Russian)]
6. Guy W. Early clinical drug evaluation (ECDEU) assessment manual. – Rockville: National Institute of Mental Health, 1976. – 65 p.
7. Honorato J., Rubio A., Tristán C. et al. A pharmacovigilance study with bentazepam in a sample of 1046 psychiatric outpatients // Review of Medical University of Navarra. – 1990. – V. 34, N2. – P. 80-88.
8. Johnson T., Patel R., Scott N. et al. Access to disease treatment among patients presenting to the emergency department with asthma or hypertension // Journal of Emergency Medicine. – 2015. – V.48, N5. – P. 527-35.
9. Leyton E., Pross H. Chronic Fatigue Syndrome: Do herbs or homeopathy help? // Canadian Family Physician. – 1992. – V.38. – P. 2021-2026.
10. Panossian A., Wikman G. Effects of adaptogens on the central nervous system and the molecular mechanisms associated with their stress-protective activity // Pharmaceuticals (Basel). – 2010. – V.3, N1. – P. 188-224.
11. Schaaf van der M.E., Schmits I.C., Roerink M. et al. Investigating neural mechanisms of change of cognitive behavioural therapy for chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial // BMC Psychiatry. – 2015. – V.15. – P. 144.
12. Vink M., Vink-Niese A. Cognitive behavioral therapy for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome is not effective. Re-analysis of a Cochrane review // Health Psychology Open. – 2019. – V.6, N1. – P. 2055102919840614.
13. Vink M., Vink-Niese F. Work rehabilitation and medical retirement for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients. a review and appraisal of diagnostic strategies // Diagnostics (Basel). – 2019. – V.9, N4. – P. 124.
14. Voronina T.A. Mexidol: the spectrum of pharmacological effects // Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii Imeni S.S. Korsakova. – 2012. – V.112. N12. – P. 86-90.

15. Voronina T.A., Iasnetsov V.V., Smirnov L.D. et al. Mexidol effects in extreme conditions (experiments with animals) // Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina. – 2007. – V.41, N1. – P. 42-47.
16. Voronina T.A., Ivanova E.A. Combined administration of mexidol with known medicines // Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii Imeni S.S. Korsakova. – 2019. – V.119, N4. – P. 115-124.
17. Xiao Zhiwei, Hu Leihao, Lin Jietao et al. // Efficacy and safety of Jianpishengsui for chemotherapy-related fatigue in patients with non-small cell lung cancer: study protocol for a randomized placebo-controlled clinical trial // Trials. – 2020. – V 21. – P. 94.

Информация об авторах

Бузник Галина Викторовна – кандидат медицинских наук, докторант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: galina.viki@mail.ru

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

УДК 616.858-008.6; 615.015

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.5

ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ЛИГАНДОВ ГЛУТАМАТНОГО NMDA-РЕЦЕПТОРНОГО КОМПЛЕКСА – ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛ-4,5-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ
© Яковлева Е.Е., Брусина М.А., Бычков Е.Р., Пиотровский Л.Б., Шабанов П.Д.*Институт экспериментальной медицины, Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12**Резюме*

Цель. Изучить противопаркинсоническое действие новых лигандов глутаматного NMDA-рецепторного комплекса – 1,2-замещенных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот.

Методы. Производные имидазол-дикарбоновых кислот (ИЭМ2258, ИЭМ2248, ИЭМ2247) вводили в боковые желудочки мозга мышей через 30 мин после резерпина в объёме 5 мкл в дозах 0,2-0,4 мкмоль, после чего через 2 часа проводили анализ двигательной активности в тесте «Открытое поле» и оценивали степень выраженности птоза и гипотермии. При изучении каталепсии исследуемые соединения вводили в боковые желудочки мозга крыс при помощи заранее вживленных канюль одновременно с внутрибрюшинным введением галоперидола. Выраженность каталепсии оценивали в баллах по методу Mörpurgo. В тесте ареколинового гиперкинеза регистрировали латентный период, интенсивность и продолжительность тремора. В качестве препарата сравнения во всех тестах использовали амантадин.

Результаты. На резерпиновой модели у мышей показано, что введение ИЭМ2258 (0,4 мкмоль) достоверно увеличивало показатели общей локомоторной активности в тесте «Открытое поле», а также на 2°C повышало температуру тела животных и уменьшало выраженность птоза. При этом величина противопаркинсонического эффекта ИЭМ2258 достоверно превышала таковую у амантадина. Противопаркинсоническое действие тестируемых веществ в группах, получавших ИЭМ2247 (0,4 мкмоль) и амантадин, было сопоставимо по большинству показателей. На модели каталепсии у крыс для всех опытных групп установлено достоверное уменьшение проявлений каталепсии. Предварительное введение исследуемых веществ также приводило к значимому увеличению латентного периода ареколинового тремора и уменьшению его интенсивности и продолжительности.

Заключение. Показана дозозависимая противопаркинсоническая активность производных имидазол-дикарбоновых кислот, что свидетельствует о перспективности разработки данных веществ и дальнейшего поиска эффективных и безопасных противопаркинсонических средств среди соединений данного класса.

Ключевые слова: глутамат, болезнь Паркинсона, антагонисты NMDA-рецепторов, производные имидазол-дикарбоновых кислот, противопаркинсоническая активность

ANTIPARKINSONIAN ACTIVITY OF NEW LIGANDS OF THE GLUTAMATE NMDA-RECEPTOR COMPLEX – IMIDAZOLE-4,5-DICARBOXYLIC ACID DERIVATIVES**Iakovleva E.E., Brusina M.A., Bychkov E.R., Piotrovsky L.B., Shabanov P.D.***Institute of Experimental Medicine, 12, Acad. Pavlov St., 197376, St. Petersburg, Russia**Abstract*

Objective was to study the antiparkinsonian effect of new ligands of the glutamate NMDA receptor complex – 1,2-substituted imidazole-4,5-dicarboxylic acids.

Methods. Derivatives of imidazole-dicarboxylic acids (IEM2258, IEM2248, IEM2247) were injected into the lateral mice brain ventricles 30 minutes after reserpine at doses of 0.2-0.4 mmol, and 2 hours later, motor activity was analyzed in the "open field" test. In the model of catalepsy, the studied agents were injected simultaneously with intraperitoneal haloperidol injection using a pre-implanted cannula. The severity of catalepsy was assessed in points using the Mörpurgo method. In the arecoline hyperkinesia test the latent period, severity and duration of the tremor were recorded. Amantadine was used as a comparator drug in all tests.

Results. On the reserpine model in mice, it was shown that IEM2258 (0.4 mkmol) significantly increased the parameters of total locomotor activity in the "Open field" test, increased the body temperature by 2°C and reduced the severity of ptosis. The value of the antiparkinsonian effect of IEM2258 significantly exceeded amantadine. The antiparkinsonian effect of the tested substances in the groups receiving IEM2247 (0.4 mkmol) and amantadine was comparable in most indicators. On the model of catalepsy in rats for all experimental groups a significant decrease in the manifestations of catalepsy was found. Preliminary administration of the studied substances also led to a significant increase in the latent period of arecoline tremor and a decrease in its intensity and duration.

Conclusion. The data showed dose depended antiparkinsonian activity of new imidazole-dicarboxylic acids derivatives, that indicates the promising aspect for the development of these agents and further searching for effective and safe antiparkinsonian drugs among this pharmacological class.

Keywords: glutamate, Parkinson's disease, NMDA-receptor antagonists, imidazole-dicarboxylic acid derivatives, antiparkinsonian activity

Введение

Глутамат (глутаминовая кислота) является основным возбуждающим медиатором в центральной нервной системе (ЦНС), ответственным за регулирование многих физиологических процессов [1, 14]. Дисфункция глутаматергической системы характеризует множество патологических состояний в неврологии и психиатрии [11, 14, 18]. Известно, что ключевым механизмом развития болезни Паркинсона (БП) является дегенерация дофаминергических нейронов черной субстанции, однако, в последнее время исследователи все больше внимания уделяют вовлечению других медиаторных систем в процессы патогенеза данного заболевания [4, 12]. Появляется все больше данных о том, что глутамат играет важную роль в развитии БП и лекарственной дискинезии, связанной с длительным приемом леводопы [15, 19]. Предполагают, что клиническая эффективность антагонистов NMDA-рецепторов, основывается на нескольких взаимодополняющих механизмах: во-первых, тесном переплетении дофамин- и глутаматергических проекций в областях мозга, отвечающих за инициацию движений и моторную активность; во-вторых, взаимной регуляции глутаматными рецепторами пресинаптического высвобождения дофамина и наоборот; в-третьих, неоспоримых доказательствах взаимодействия этих медиаторных систем на постсинаптическом и системном уровне [7, 8, 16]. В России для терапии БП зарегистрирован только один неконкурентный NMDA-блокатор – амантадин, в то же время, доклинические и клинические испытания проходят различные антагонисты NMDA-рецепторов [20, 21]. При этом очевидно, что любое изменение активности рецепторов глутамата неизбежно влияет на важные структурно-функциональные параметры деятельности мозга. Спектр влияния на ключевые процессы в ЦНС, опосредуемых вовлечением глутаматергических структур, обуславливает эффективность и, что не менее значимо, безопасность NMDA-лигандов. В связи с этим приоритетным направлением разработки соединений данной фармакологической группы остается поиск средств, позволяющих осуществить воздействие на глутаматергическую систему путем мягкой, управляемой модуляции. Целью работы являлось изучение противопаркинсонического действия новых лигандов глутаматного NMDA-рецепторного комплекса – 1,2-замещенных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот (ИДК): соединений ИЭМ2258, ИЭМ2248 и ИЭМ2247.

Методика

Эксперименты выполнены на белых мышах самцах массой 18-25 г и крысах породы Вистар массой 180-200 г, полученных из питомника Рапполово РАМН (Ленинградская область). Животных содержали в стандартных пластмассовых клетках в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище при температуре 22±2°C и в эксперименте разделяли на несколько групп (по 6 животных в каждой). Все опыты проведены в осенне-зимний период. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики (GLP), нормативным документам «Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию вивариев» и Приказу МЗ и социального развития РФ от 23.08.2010 №708н «Об утверждении Правил лабораторной практики».

С целью изучения влияния исследуемых соединений на различные патогенетические звенья БП проводили тесты, основанные на угнетении дофаминергической передачи (модель неселективных экстрапирамидных нарушений, вызванных резерпином, и методика катаlepsии, развивающейся

при введении галоперидола) а также тест, базирующийся на активации холинергической системы (модель ареколинового тремора) [3].

Резерпин вводили мышам внутрибрюшинно в дозе 2,5 мг/кг в суспензии с Твин-80. Тестируемые вещества – производные имидазол-4,5-дикарбоновых кислот: ИЭМ2258, ИЭМ2248, ИЭМ2247 растворяли в дистиллированной воде, доводили с помощью 0,5 н NaOH до pH = 7,0 и вводили в боковые желудочки (БЖ) мозга бодрствующей мыши в дозах 0,2-0,4 мкмоль в 5 мкл [17]. Через 2 часа проводили анализ двигательной активности мышей в тесте «Открытое поле» и оценивали степень выраженности вегетативных проявлений действия резерпина: птоза и гипотермии [3].

Каталепсию у крыс вызывали внутрибрюшинным введением галоперидола в дозе 1 мг/кг. Исследуемые соединения вводили в боковые желудочки мозга крысы в объёме 5 мкл при помощи заранее вживленных канюль одновременно с введением галоперидола. Вживление канюль животным осуществляли заблаговременно. Выраженность каталепсии изучали через 120 мин после инъекции галоперидола в баллах по методу Mogrigo, заключающемся в оценке продолжительности застывания крысы в непривычной позе на ступеньках различной высоты [3].

При внутрибрюшинном введении 0,15% раствора ареколина регистрировали латентный период, продолжительность и амплитуду тремора. Исследуемые вещества и препарат сравнения вводили за 20-30 мин до введения ареколина и оценивали их влияние на ареколиновый гиперкинез, регистрируя те же показатели, что и в группе контроля [3]. В качестве препарата сравнения во всех тестах использовали неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов амантадин (раствор для инфузий), зарегистрированный в России для лечения БП и синдрома паркинсонизма. После каждого опыта у всех животных проводили верификацию попадания тестируемых веществ в БЖ мозга [2].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью MS Excel 2010 и BioStat 2009. Нормальность распределения данных определяли по критерию Шапиро-Уилка. Достоверность различий значений между группами определяли с помощью непараметрических критериев: Крускала-Уоллиса и точного критерия Фишера.

Результаты исследования и их обсуждение

На резерпиновой модели новые антагонисты NMDA-рецепторов проявляли различную фармакологическую активность (табл.).

Таблица. Влияние производных имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (ИЭМ2258, ИЭМ2248, ИЭМ2247) и амантадина на локомоторную активность мышей в тесте «Открытое поле» после введения резерпина

Показатель	Интактные	Контроль (резерпин)	2248 (0,2 мкмоль)	2258 (0,4 мкмоль)	2247 (0,4 мкмоль)	Амантадин
Кол-во пересечений в наружном секторе	96,8±25,7	0,17±0,4*	0,17±0,4* ^b	15,3±4,7* ^{ab}	5,5±3,6* ^a	5,7±4,4* ^a
Кол-во пересечений во внутреннем секторе	17,7±11,4	0,2±0,2*	0,33±0,22*	4,33±2,58* ^{ab}	1,8±0,9* ^a	1,8±1,3* ^a
Обнюхивание норок	10,5±5,9	0,1±0,1*	0,2±0,1* ^b	1,8±1,3* ^{ab}	2±0,8* ^{ab}	0,5±0,4*
Кол-во стоек с опорой	36,7±14,5	0,2±0,1*	0,2±0,2*	1±0,8*	0,7±0,5*	2,3±1,9* ^a
Кол-во стоек без опоры	27,8±19,1	0,2±0,1*	0,2±0,1*	0,2±0,2*	0,2±0,1*	0,2±0,1*
Грумлинг	12,2±4,3	0,67±0,8*	0,5±0,2*	0,8±0,3*	1,3±0,5* ^b	0,7±0,5*
Температура, °С	37,4±0,18	32,4±0,5*	32,7±0,1*	34,4±0,8* ^a	33,2±0,6*	33,3±1,2*
Птоз, баллы	0,1±0,1	3,0*	2,6±0,4* ^a	1,33±0,5* ^{ab}	2,2±0,4* ^a	2,5±0,5* ^a

Примечание: n = 6, * - различия достоверны при p < 0,05 по сравнению с интактной группой ^a - различия достоверны при p < 0,05 по сравнению с контрольной группой, получавшей резерпин; ^b - различия достоверны при p < 0,05 по сравнению с группой, получавшей амантадин

Из представленной таблицы видно, что интравентрикулярное введение соединения ИЭМ2258 привело к достоверному увеличению количества пересеченных квадратов в наружном и внутреннем секторах «открытого поля» (на 15 и 4 соответственно), стоек с опорой – на 0,8 и исследованных норок – на 1,7, а также на 2°C повышало температуру тела мышей и уменьшало выраженность птоза на 1,7 балла. При этом величина противопаркинсонического эффекта ИЭМ2258 по основным критериям локомоторной активности достоверно превышала таковую у препарата сравнения амантадин. Противопаркинсоническое действие тестируемых веществ в группах, получавших соединение ИЭМ2247 и амантадин, было сопоставимо по большинству показателей двигательной активности. Количество исследованных норок у мышей, получавших ИЭМ2247, было достоверно больше ($2 \pm 0,8$), по сравнению с группой, которой вводили амантадин ($0,5 \pm 0,4$). Введение соединения ИЭМ2248 в данном тесте не приводило к проявлению значимого противопаркинсонического эффекта: все показатели локомоторной активности у животных, получивших данное вещество, незначительно различались с показателями контрольной группы. Достоверные различия с контролем при введении ИЭМ2248 выявлены лишь в отношении величины птоза (3,0 балла в группе контроля и $2,6 \pm 0,4$ в группе ИЭМ2248).

На модели каталепсии крысы, получавшие только галоперидол, набрали каждая по 6 баллов по шкале оценки каталепсии Moriguro. Средний балл в группе животных ($n=6$), получавших ИЭМ2258, равнялся $3,5 \pm 0,5$ б; ИЭМ2248 – $\pm 0,9$ б, ИЭМ-2247 и амантадин – $3,7 \pm 0,5$ б, что свидетельствует о достоверно меньшей выраженности проявлений каталепсии в опытных группах (рис. 1).

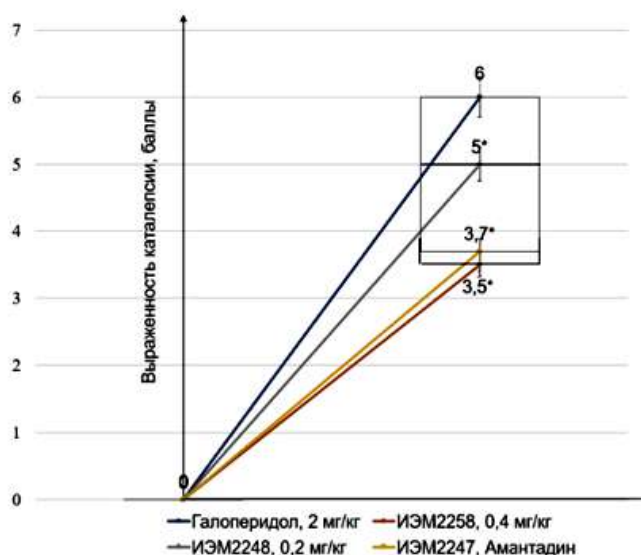


Рис. 1. Влияние производных имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (ИЭМ2258, ИЭМ2248, ИЭМ2247) и амантадина на выраженность каталепсии, вызванной введением галоперидола у крыс: $n=6$, * – различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой, получавшей галоперидол

Полученные данные свидетельствуют о том, что в проведенных тестах новые NMDA-лиганды проявляют выраженную противопаркинсоническую активность, заключающуюся в предотвращении чрезмерной блокады дофаминергической передачи, что подтверждает имеющиеся в литературе данные о значимом вовлечении глутаматной системы и, в частности, NMDA-рецепторной трансмиссии в процессы дофаминергической регуляции и патофизиологические механизмы болезни Паркинсона.

Считается, что еще одним механизмом противопаркинсонического действия антагонистов NMDA-рецепторов является уменьшение дофамин-зависимого высвобождения ацетилхолина в полосатом теле. Дисбаланс тормозных и возбуждающих влияний на ГАМК-ергические нейроны, находящиеся под тоническим воздействием дофаминергических проекций черной субстанции, глутаматергических проекций коры и холинергических проекций полосатого тела, приводит к усилению дофамин-зависимого высвобождения ацетилхолина в полосатом теле. Блокаторы NMDA, в свою очередь, оказывают косвенное холинонегативное действие, предотвращая синаптическое высвобождение ацетилхолина и проявляя таким образом антипаркинсонические свойства [9, 23]. В настоящей работе при изучении влияния производных ИДК на

холинергические медиаторные механизмы при помощи теста с ареколиновым гиперкинезом установлено, что предварительное внутрижелудочковое введение животным исследуемых веществ приводило к значимому увеличению латентного периода (ЛП) ареколинового тремора. При введении ИЭМ2258 ЛП увеличивался в 1,2 раза, по сравнению с показателями контрольной группы; при введении амантадина – в 1,8 раза; ИЭМ2247 – в 2,3 раза и при введении ИЭМ2248 продолжительность ЛП тремора была больше контрольной в 3,4 раза (рис. 2). Помимо удлинения ЛП в данном тесте отмечены изменения интенсивности и продолжительности тремора на фоне введения новых лигандов NMDA, по сравнению с данными, полученными у контрольных животных. По интенсивности и амплитуде тремор выражали в баллах [3]: у мышей контрольной группы средний балл тремора равнялся 3,0 – генерализованный мелко- или среднеамплитудный тремор всего тела. У животных в группах, получавших исследуемые соединения и препарат сравнения амантадин, отмечался тремор меньшей интенсивности (2 балла) – локальный среднеамплитудный тремор. При изучении показателей продолжительности тремора у мышей, получавших антагонисты NMDA-рецепторов, также установлены достоверные различия с контрольными данными. На фоне применения ИЭМ2258 продолжительность ареколинового тремора уменьшалась в 1,3 раза, по сравнению с контрольной группой, ИЭМ2248 – в 2,3 раза, ИЭМ2247 и амантадина – в 2,4 раза (рис 2). Таким образом, в тесте ареколинового гиперкинеза показано ингибирующее влияние производных ИДК на процессы холинергической активации.

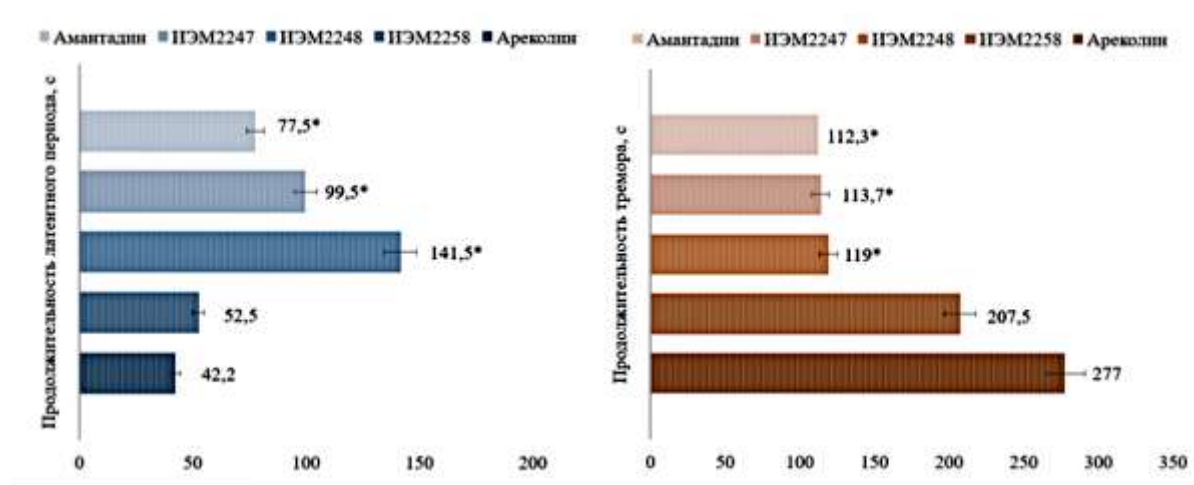


Рис. 2. Влияние производных имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (ИЭМ2258, ИЭМ2248, ИЭМ2247) и амантадина на продолжительность ареколинового тремора и его латентного периода у мышей

Важное отличие NMDA-рецепторов глутамата от других ионотропных рецепторов в том, что их канал пропускает не только ионы Na^+ и K^+ , но и Ca^{2+} и является вторичным посредником, способным модулировать ответ клетки в зависимости от внешнего сигнала [6]. Самая большая плотность NMDA-рецепторов обнаружена в гиппокампе, коре больших полушарий, миндалинах и стриатуме [13]. Вероятно, именно поэтому в физиологических условиях активация NMDA-рецепторов связана с пластичностью структур ЦНС, процессами обучения и памяти [10]. Однако при патологии эти же рецепторы могут активироваться меньшими, микромолярными концентрациями глутамата [22]. Гиперактивация ионотропных рецепторов глутамата приводит к резкому возрастанию трансмембранного кальциевого тока внутрь клетки с последующим высвобождением Ca^{2+} из внутриклеточных депо, деполяризацией митохондриальной мембраны и, как следствие, длительным повышением количества Ca^{2+} в цитоплазме. Высокое содержание Ca^{2+} в нейронах запускает нейротоксические процессы с активацией протеолитических ферментов и разрушением клеточных структур, что в итоге приводит к усилению синтеза оксида азота, активации перекисного окисления липидов и, как следствие, к окислительному стрессу, нарушению синтеза нейротрофических факторов и апоптозу [24]. Из этого следует, что глутаматная эксайтотоксичность способна не только запустить, но и усугубить нейродегенеративный процесс при БП [4]. В связи с этим проблемы безопасности, связанные с глутаматергической модуляцией, по-прежнему актуальны и состоят в чрезвычайно важной роли глутамата и его рецепторов в ключевых функциях ЦНС. Хотя к настоящему времени полного понимания роли глутамата как нейротрансмиттера и нейротоксина в патогенезе БП нет, известно, что все клетки мозга имеют рецепторы к глутамату, и множество нейронов используют глутамат

как нейромедиатор, поэтому любое изменение активности рецепторов глутамата неизбежно влияет на важные структурно-функциональные параметры деятельности мозга. Именно поэтому, принимая во внимание доказанный факт, что лиганды глутаматных рецепторов проявляют значительный потенциал в отношении предотвращения гибели нейронов, приоритетным направлением разработки соединений этой фармакологической группы остается поиск средств, позволяющих осуществить воздействие на глутаматергическую систему путем мягкой, управляемой и безопасной модуляции [5]. В этой связи, результаты, полученные в исследовании, свидетельствующие о способности новых производных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот оказывать значимый и при этом управляемый, зависимый от величины дозы противопаркинсонический эффект, позволяют рассматривать данные соединения как перспективные для дальнейшего исследования в качестве возможных средств терапии болезни Паркинсона.

Заключение

В тестах, основанных на угнетении дофаминергической передачи (модель неселективных экстрапирамидных нарушений, вызванных резерпином, и методика каталепсии, развивающейся при введении галоперидола), а также тесте активации холинергической системы (модель ареколинового тремора) показана выраженная дозозависимая противопаркинсоническая активность новых антагонистов NMDA-рецепторного комплекса – 1,2-замещенных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот, что свидетельствует о перспективности разработки данных веществ и дальнейшего поиска эффективных и безопасных противопаркинсонических средств среди соединений данного класса.

Литература (references)

1. Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э. Нейрофармакология антагонистов NMDA-рецепторов. –СПб: Невский диалект, 2000. – 297 с. [Bespalov A.Ju., Zvartau Je.Je. *Nejrofarmakologija antagonistov NMDA-receptorov*. Neuropharmacology of NMDA-receptors antagonists. Saint-Petersburg: Nevskij dialect, 2000. – 297 p. (In Russian)]
2. Ефремов О.М., Александрова И.Я., Куликов С.В. и др. Влияние ряда производных имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты на активность рецепторов N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDA) // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2005. – Т.68, №1. – С. 7-9. [Efremov O.M., Aleksandrova I.Ja., Kulikov S.V. et al. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija*. Experimental and Clinical Pharmacology. – 2005. – V.68, N1. – P. 7-9. (In Russian)]
3. Миронов А.Н., Буниятян Н.Д., Васильев А.Н. и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. Москва: Гриф и К, 2012. – 944 с. [Mironov A.N., Bunjatjan N.D., Vasil'ev A.N. i dr. *Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv*. Guidelines for conducting preclinical research of medicines. P. 1. Moscow: Grif and K, 2012. – 944 p. (In Russian)]
4. Миронова Ю.С., Жукова Н.Г., Жукова И.А. и др. Болезнь Паркинсона и глутаматергическая система // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т.118, №5. – С. 138-142. [Mironova Ju.S., Zhukova N.G., Zhukova I.A. i dr. *Zhurnal neurologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. Journal of Neurology and psychiatry of S.S. Korsakov. – 2018. – V.118, N5. – P. 138-142. (In Russian)]
5. Перфилова В.Н., Тюренков И.Н. Глутаматные ионотропные рецепторы: структура, локализация, функции // Успехи физиологических наук. – 2016. – Т.47, №1. – С. 80-96. [Perfilova V.N., Tjurenkov I.N. *Uspehi fiziologicheskikh nauk*. Advances of physiological sciences. – 2016. – V.47, N1. – P. 80-96. (In Russian)]
6. Bredt D.S., Nicoll R.A. AMPA receptor trafficking at excitatory synapses // *Neuron*. – 2003. – V.40, N2. – P. 361-379.
7. Carlsson M., Carlsson A. Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia – implications for schizophrenia and Parkinson's disease // *Trends of Neuroscience*. –1990. – Vol.13. – P. 272-276.
8. Chistoffersen C.L., Meltzer L.T. Evidence for N-methyl-D-aspartate and AMPA subtypes of the glutamate receptor on substantia nigra dopamine neurons possible preferential role for N-methyl D-aspartate receptors // *Neuroscience*. – 1995. –V.67 – P 373-381.

9. Damsma G., Robertson G.S., Tham C.S. et al. Dopaminergic regulation of striatal acetylcholine release: importance of D1 and N-methyl-D-aspartate receptors // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 1991. – V.259. – P. 1064-1072.
10. Danysz W., Parsons C., Quack G. NMDA channel blockers: memantine and amino-alkylcyclohexanes — in vivo characterization // *Amino Acids*. – 2000. – V.19, N1. – P. 167-172.
11. Fernández-Montoya J., Avendaño C., Negredo P. The glutamatergic system in primary somatosensory neurons and its involvement in sensory input-dependent plasticity // *International journal of molecular sciences*. – 2018. – V.19, N1. – P. 69.
12. Freitas M.E., Fox S.H. Nondopaminergic treatments for Parkinson's disease: current and future prospects // *Neurodegenerative disease management*. – 2016. – V.6, N3. – P. 249-268.
13. Furuyama T., Kiyama H., Sato K. et al. Region-specific expression of subunits of ionotropic glutamate receptors (AMPA-type, KA-type and NMDA receptors) in the rat spinal cord with special reference to nociception // *Molecular Brain Research*. – 1993. – V.18, N1. – P. 141-151.
14. Gereau R.W., Swanson G. The glutamate receptors. – Springer Science & Business Media, 2008. – 576 p.
15. Himmelberg M.M., West R.J.H., Elliott C.J.H. et al. Abnormal visual gain control and excitotoxicity in early-onset Parkinson's disease *Drosophila* models // *Journal of Neurophysiology*. – 2018. – V.119, N3. – P. 957-970.
16. Iversen S.D. Interactions between excitatory amino acids and dopamine systems in the forebrain: implications for schizophrenia and Parkinson's disease // *Behavioral Pharmacology*. – 1995. – V.6. – P. 478-491.
17. Lapin I.P. Stimulant and convulsive effects of kynurenes injected into brain ventricles in mice // *Journal of Neural Transmission*. – 1978. – V.42, N1. – P. 37-43.
18. Márquez J. Glutamate and brain glutaminases in drug addiction // *Neurochemical research*. – 2017. – V.42, N3. – P. 846-857.
19. Mellone, M., Gardoni, F. Glutamatergic mechanisms in L-DOPA-induced dyskinesia and therapeutic implications // *Journal of Neural Transmission*. – 2018. – V.125. – P.1225-1236.
20. Montastruc J.L., Rascol O. Senard J.M. Glutamate antagonists and Parkinson's disease a review of clinical data // *Neuroscience Biobehavioral Reviews*. – 1997. – V.21. – P. 477-480.
21. Parsons C.G., Danysz W., Quack G. Glutamate in CNS disorders as a target for drug development: An update // *Drug News Perspectives*. – 1998. – V.11. – P. 523-569.
22. Perrella J., Bhavnani B.R. Protection of cortical cells by equine estrogens against glutamate-induced excitotoxicity is mediated through a calcium independent mechanism // *BMC Neuroscience*. – 2005. – V.6, N1. – P. 34.
23. Salmoiraghi P., Amoroso D. Treatment with oxitracetam or choline restores cholinergic biochemical and pharmacological activities in striata of decorticated rats // *Journal of Neurochemistry*. – 1990. – V.54. – P. 571-577.
24. Szydłowska K., Tymianski M. Calcium, ischemia and excitotoxicity // *Cell Calcium*. – 2010. – V.47, N2. – P. 122-129.

Информация об авторах

Яковлева Екатерина Евгеньевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории химии и фармакологии лекарственных средств отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: eeiakovleva@mail.ru

Брусина Мария Александровна – кандидат химических наук, младший научный сотрудник лаборатории синтеза и нанотехнологий лекарственных веществ отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: mashasemen@gmail.com

Бычков Евгений Рудольфович – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией химии и фармакологии лекарственных средств отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: bychkov@mail.ru

Пиотровский Левон Борисович – доктор биологических наук, заведующий лабораторией синтеза и нанотехнологий лекарственных веществ отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: levon-piotrovsky@yandex.ru

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

УДК 615.225.3

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.6

СРАВНЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ВЕНАРУС ПЛЮС, ВЕНАРУС И ДЕТРАЛЕКС 1000 мг

© Лукьянова Ю.С., Покровский М.В., Гуреев В.В., Колесниченко П.Д.

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

Цель. Сравнить фармакологическую активность препаратов Венарус Плюс, Венарус и Детралекс 1000 мг в условиях моделирования эндотелиальной дисфункции (ЭД), оценить влияние на венозный тонус, сосудистую проницаемость, агрегацию тромбоцитов в эксперименте.

Методика. Исследование выполнено на 150 крысах-самцах линии Wistar и на 70 половозрелых кроликах-альбиносах. Моделирование ЭД выполнено с помощью неселективного блокатора NO-синтазы N-нитро-L-аргинин-метилового эфира (L-NAME). Для определения степени коррекции вызванных нарушений использовали функциональные сосудистые пробы и значения биохимических маркеров. Противовоспалительное действие препаратов оценивалось на кроликах путем нанесения о-ксилола. Исследование вентонизирующего эффекта препаратов проводилось в эксперименте на изолированном сегменте портальной вены крыс с растворами Ca²⁺ в концентрации 0,08-1,75 мМ.

Результаты. Установлено, что в максимальной суточной терапевтической дозе препарата Венарус Плюс снижение коэффициента ЭД (КЭД), увеличение синтеза NO и замедление АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов статистически значимо превосходят эффекты препаратов сравнения на L-NAME-модели ЭД. Исследуемые препараты дозозависимо уменьшают нарушения проницаемости сосудов, вызванные нанесением о-ксилола, что проявляется в соразмерном уменьшении размера окрашенных пятен и увеличении времени до их проявления. При исследовании Ca²⁺-опосредованного гладкомышечного ответа установлено, что достижение максимальной силы сокращения вены происходит при большей дозировке препаратов в присутствии меньшей концентрации Ca²⁺, эффекты препаратов сопоставимы.

Заключение. Сделан вывод, что препарат Венарус Плюс обладает выраженным эндотелиопротективным и антиагрегантным действием, превосходящим в максимальной суточной терапевтической дозе эффективность препаратов сравнения. Установлено наличие у исследуемого препарата сопоставимой с препаратами сравнения способности повышать сократительную активность изолированного сегмента портальной вены в ответ на повышение концентрации Ca²⁺ и уменьшать нарушения проницаемости сосудов, вызванные нанесением о-ксилола.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, диосмин, хроническая венозная недостаточность, МОФФ, Детралекс, Венарус, Венарус Плюс

COMPARISON OF THE PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF VENARUS PLUS, VENARUS AND DETRALEX 1000 mg

Lukyanova Yu.S., Pokrovskii M.V., Gureev V.V., Kolesnichenko P.D.

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

Objective. To compare the pharmacological activity of the preparations Venarus Plus, Venarus and Detralex 1000 mg under the conditions of modeling endothelial dysfunction (ED), to evaluate the effect on venous tone, vascular permeability, platelet aggregation in the experiment.

Methods. The study was performed on 150 Wistar male rats and on 80 adult albino rabbits. ED was simulated using the non-selective blocker of NO synthase N-nitro-L-arginine-methyl ether (L-NAME). Functional vascular tests and the values of biochemical markers were used to determine the degree of correction of the caused functional disorders. The anti-inflammatory effect of the drugs was evaluated in rabbits by applying o-xylene. The study of the venotonic effect of the preparations was carried out in an experiment on an isolated segment of the portal vein of rats with Ca²⁺ solutions at a concentration of 0.08-1.75 mM.

Results. It was found that in the maximum daily therapeutic dose of Venarus Plus, a decrease in the ED coefficient (QED), an increase in NO synthesis, and a slowdown in ADP-induced platelet aggregation statistically significantly exceed the effects of the comparison drugs on the L-NAME model of ED. The studied drugs dose-dependently reduce vascular permeability disorders caused by the application of o-xylene, which manifests itself in a commensurate decrease in the size of stained spots and an increase in the time before their appearance. In the study of the Ca²⁺-mediated smooth muscle response, it was found that the maximum force of vein contraction occurs with a higher dosage of drugs in the presence of a lower concentration of Ca²⁺, the effects of the drugs are comparable.

Conclusions. It was concluded that the drug Venarus Plus has a pronounced endothelioprotective and antiplatelet effect, exceeding the effectiveness of the comparison drugs in the maximum daily therapeutic dose. It was also established that the studied drug had the ability to increase the contractile activity of an isolated portal vein segment in response to an increase in Ca²⁺ concentration, comparable with comparison drugs and reduced vascular permeability disorders caused by the application of o-xylene.

Keywords: endothelial dysfunction, diosmin, chronic venous insufficiency, MFF, Detralex, Venarus, Venarus Plus

Введение

Хронические заболевания вен (ХЗВ) и поиск эффективных методов их лечения являются одной из актуальных проблем современной медицины. Согласно обобщенным данным эпидемиологических исследований, ХЗВ в разных странах страдают 35-60% трудоспособного населения [1]. По данным исследований, проведенных в России, было показано, что 67% женщин и 50% мужчин имеют хронические заболевания вен нижних конечностей [2]. К базисной фармакотерапии ХЗВ относят флеботропные лекарственные препараты (веноактивные препараты, флебопротекторы, венотоники). Это большая, разносторонняя группа биологически активных веществ, получаемых путем переработки растительного сырья или химического синтеза, объединенных фармакологическими и клиническими эффектами [7].

Из основных венотоников наиболее изучены g-бензопироны – флавоноиды, препараты на основе диосмина. Многочисленные исследования подтвердили обширный диапазон биологических эффектов диосмина, в том числе его противовоспалительное, антимулагенное, антиоксидантное, противовоспалительное действие [3].

Препараты диосмина производятся как в гранулах, так и в таблетированной лекарственной форме с покрытием пленочной оболочкой, однако для увеличения биодоступности препарата имеет значение ультразвуковая микронизация. Это было продемонстрировано в исследовании на здоровых добровольцах, когда они получали меченые формы микронизированного и немикронизированного диосмина [5].

Представителем микронизированной очищенной флавоноидной фракции (МОФФ) является препарат Детралекс 1000 мг, зарегистрированный во Франции, состоящий из получаемых природным путем диосмина 900 мг (90%) и флавоноидов в пересчете на гесперидин 100 мг (10%). Отечественным аналогом является препарат Венарус, имеющий схожий качественный и процентный состав, но являющийся полностью синтетическим по своей природе.

Планируется к разработке и регистрации лекарственное средство Венарус Плюс, содержащее активные компоненты гесперидин (в пересчете на 100 % вещество) 100 мг, диосмин (в пересчете на 100% вещество) 900 мг; олигомеры процианидоловые семян винограда культурного 300,0. Комбинация синтетических компонентов с природными флавоноидами, получаемыми из семян винограда, обусловлена результатами современных исследований, которые показали, что данные вещества могут уменьшить симптомы хронической венозной недостаточности, способствуя укреплению стенок варикозных вен и восстановлению их эластичности, обладая мощным противовоспалительным действием, снимая отеки и уменьшая опасность образования тромбов [4, 6, 9, 10].

Результаты многочисленных клинических испытаний свидетельствуют о том, что на ранних стадиях заболевания (C0S-C2S) все флеботропные лекарственные препараты оказывают хороший терапевтический эффект в отношении субъективных симптомов, но не внешних проявлений (телеангиэктазии, варикозное расширение ретикулярных и подкожных вен) ХЗВ. Вместе с тем при проведении фармакотерапии ранних стадий ХЗВ предпочтение следует отдавать флеботропным лекарственным препаратам и их комбинациям, эффективность и безопасность которых доказаны в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях.

Цель – сравнить фармакологическую активность препаратов Венарус Плюс, Венарус и Детралекс 1000 мг в условиях моделирования эндотелиальной дисфункции (ЭД), оценить влияние на венозный тонус, сосудистую проницаемость, агрегацию тромбоцитов в эксперименте.

Методика

Препаратом исследования является Венарус Плюс, содержащий активные компоненты гесперидин 100 мг + диосмин 900 мг + олигомеры процианидоловые семян винограда культурного 300,0, производства АО "ФП "Оболенское", Россия. Препаратами сравнения выбраны Детралекс 1000 мг (ООО «Сердикс», Россия), представляющий собой микронизированную очищенную фракцию флавоноидов, содержащий 90% диосмина (900 мг) и 10% флавоноидов в пересчете на гесперидин (100 мг), и Венарус (АО «ФП «Оболенское»), состоящий из гесперидина 100 мг и диосмина 900 мг в пересчете на 100% вещества.

ЭД моделировалась на 80 белых крысах-самцах массой 180-220 г, относящихся к линии Wistar. Внутривенно вводили неселективный блокатор NO-синтазы N-нитро-L-аргинин-метиловый эфир (L-NAME) в дозе 25 мг/кг/сут в течение 7 дней. На 7-е сутки для регистрации показателей гемодинамики вводили катетер в левую сонную артерию на фоне наркотизации животных хлоралгидратом 300 мг/кг. Непрерывно измеряли показатели гемодинамики: частоту сердечных сокращений (ЧСС), систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) с использованием датчика и аппаратного комплекса для инвазивной оценки гемодинамических показателей Viopac (США) MP-150 с модулем TSD-104A и компьютерной программы AsqKnowledge 4.2. Внутривенно вводили раствор ацетилхолина (40 мкг/кг) и нитропрусида натрия (30 мкг/кг) в качестве функциональных проб.

Все животные были разделены на 8 групп: 1 группа – интактные крысы, получавшие физиологический раствор в эквивалентных дозах, 2 группа – крысы, получавшие L-NAME внутривенно в течение 7 суток, 3 группа – крысы, получавшие L-NAME внутривенно + Венарус Плюс в минимальной терапевтической дозе 86 мг/кг/сут, 4 группа – крысы, получавшие L-NAME внутривенно + Детралекс 1000 мг в минимальной терапевтической дозе 86 мг/кг/сут, 5 группа – крысы, получавшие L-NAME внутривенно + Венарус в минимальной терапевтической дозе 86 мг/кг/сут, 6 группа – крысы, получавшие L-NAME внутривенно + Венарус Плюс в максимальной терапевтической дозе 260 мг/кг в сутки, 7 группа – крысы, получавшие L-NAME внутривенно + Детралекс 1000 мг в максимальной терапевтической дозе 260 мг/кг в сутки, 8 группа – крысы, получавшие L-NAME внутривенно + Венарус в максимальной терапевтической дозе 260 мг/кг в сутки. Препараты вводились per os 1 раз в день в течение 7 дней.

Оценку развития и степени коррекции ЭД у экспериментальных животных производили по расчетному коэффициенту ЭД (КЭД) согласно исследованию М.В. Покровского и соавт. (2006).

Уровень метаболитов NO (то есть суммарную концентрацию нитратов и нитритов, NOx) определяли колориметрическим методом по развитию окраски в реакции диазотирования нитритом сульфаниламида, входящим в состав реактива Грисса, по методике В.А. Метельской, Н.Г. Гумановой (2002).

Агрегация тромбоцитов исследовалась визуальным микрометодом с использованием в качестве индукторов АДФ, коллагена, тромбина, ристомицина, адреналина.

Противовоспалительная активность препарата исследовалась по методу И.А. Ойвина (1953). С этой целью были проведены опыты на половозрелых кроликах-альбиносах массой тела 2800 - 3200 г. У кроликов выстригали шерсть на коже животе на участке размером 13 см. Затем животных фиксировали, вводили однократно исследуемый препарат и препараты сравнения в максимальной (100 мг/кг/сут) и минимальной (34 мг/кг/сут) терапевтической дозе за 9 ч. до введения раствора Эванса синего, который использовали в качестве индикатора проницаемости. Показателем проницаемости капилляров служило время появления на коже сине-окрашенных пятен и их диаметр.

Для оценки Ca²⁺-зависимого гладкомышечного ответа 70 крыс-самцов линии Wistar разделили на 7 групп. 1 группа – контроль, крысы, получавшие физиологический раствор в эквивалентных дозах, 2 группа – крысы, получавшие Венарус Плюс в минимальной терапевтической дозе 86 мг/кг/сут, 3 группа – крысы, получавшие Детралекс 1000 мг в минимальной терапевтической дозе 86 мг/кг/сут, 4 группа – крысы, получавшие Венарус в минимальной терапевтической дозе 86 мг/кг/сут, 5 группа – крысы, получавшие Венарус Плюс в максимальной терапевтической дозе 260 мг/кг в сутки, 6 группа – крысы, получавшие Детралекс 1000 мг в максимальной терапевтической

дозе 260 мг/кг в сутки, 7 группа – крысы, получавшие Венарус в максимальной терапевтической дозе 260 мг/кг в сутки. Препараты вводились per os 1 раз в день в течение 7 дней.

После наркотизации (хлоралгидрат 300 мг/кг) у каждого животного выделялся препарат портальной вены длиной 25 ± 4 мм. При выборе участка венозного русла основывались на данных о пейсмейкерной активности клеток Кахаля портальной вены. Препарат помещали вертикально в резервуар станции для тестирования тканей Biopac (исходное натяжение 0,5 г) с подведением электродов электростимулятора STM-200. Просвет изолированной вены был перевязан, что исключало контакт растворов с эндотелием. Пробы проводились с растворами Ca^{2+} в концентрации 0,08-1,75 мМ, учитывая опыт J.P. Savineau, R. Marthan (1994). Растворы добавлялись в перфузат последовательно от минимальной к максимальной концентрации Ca^{2+} . В качестве базового раствора был использован модифицированный раствор Кребса-Хензеляйта, в котором была изменена концентрация Ca^{2+} , осмолярность достигнута изменением содержания натрия хлорида (все реактивы - Реахим, Россия). Оксигенация растворов проводилась смесью газов из 95% O_2 и 5% CO_2 . Температура всех растворов 30°C . Регистрация и обработка данных производилась с помощью программного обеспечения Biopac AsqKnowledge 4.2.

Результаты исследования обрабатывались статистическая с проведением проверки данных на нормальность распределения. Тип распределения определялся критерием Шапиро-Уилка. Вычислялись среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m) при условии нормального распределения. Межгрупповые различия анализировались параметрическими (t-критерий Стьюдента) или непараметрическими (критерий Манна-Уитни) методами, в зависимости от типа распределения. Расчеты произведены с применением пакета статистических программ Microsoft Excel 7.0.

Результаты исследования и их обсуждение

При введении ADMA-подобного агента – L-NAME самцам в течении 7 суток на 8-е сутки происходит статистически значимое повышение систолического и диастолического АД с $135,7 \pm 4,1$ и $99,9 \pm 3,3$ до $188,3 \pm 6,1$ и $143,0 \pm 2,9$ мм рт. ст., соответственно (табл. 1), увеличение КЭД с $1,2 \pm 0,1$ до $5,0 \pm 0,6$ ($p < 0,05$) и снижение конечных метаболитов NO с $45,19 \pm 2,89$ до $22,69 \pm 1,50$.

Таблица 1. Влияние препаратов Венарус Плюс, Детралекс 1000 мг и Венарус на АД и КЭД при коррекции экспериментальной дисфункции эндотелия ($M \pm m$; $n=10$)

Показатель	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	КЭД, усл. ед.	NO, мкМоль/мл
Группа				
Интактные	$135,7 \pm 4,1^y$	$99,9 \pm 3,3^y$	$1,2 \pm 0,1^y$	$45,19 \pm 2,89^y$
L-NAME	$188,3 \pm 6,1^*$	$143,0 \pm 2,9^*$	$5,0 \pm 0,6^{*y}$	$22,69 \pm 1,50^{*y}$
L-NAME + Венарус Плюс (86 мг/кг/сут)	$179,0 \pm 5,4^*$	$143,6 \pm 5,7^*$	$2,3 \pm 0,2^{*y}$	$32,66 \pm 1,60^{*y}$
L-NAME + Детралекс 1000 мг (86 мг/кг/сут)	$185,3 \pm 4,6^*$	$134,1 \pm 3,4^*$	$2,4 \pm 0,4^{*y}$	$31,34 \pm 1,64^{*y}$
L-NAME + Венарус (86 мг/кг/сут)	$186,8 \pm 4,1^*$	$136,2 \pm 3,2^*$	$2,6 \pm 0,4^{*y}$	$30,08 \pm 1,62^{*y}$
L-NAME + Венарус Плюс (260 мг/кг/сут)	$174,9 \pm 4,9^*$	$134,1 \pm 4,2^*$	$1,6 \pm 0,1^{*y}$	$42,68 \pm 1,68^{*y}$
L-NAME + Детралекс 1000 мг (260 мг/кг/сут)	$174,0 \pm 4,0^*$	$135,3 \pm 3,2^*$	$2,0 \pm 0,1^{*y}$	$34,42 \pm 2,20^{*y}$
L-NAME + Венарус (260 мг/кг/сут)	$174,3 \pm 4,1^*$	$135,8 \pm 3,4^*$	$2,2 \pm 0,1^{*y}$	$31,12 \pm 2,10^{*y}$

Примечание. * – $p < 0,05$ – в сравнении с интактными; y – $p < 0,05$ – в сравнении с L-NAME

Введение исследуемых препаратов в исследуемых дозах не приводило к статистически значимому снижению артериального давления. Вместе с тем, происходило дозозависимое статистически значимое снижение КЭД под влиянием всех препаратов. Нужно отметить, что в максимальной терапевтической дозе эффекты препарата Венарус Плюс превосходят эффекты препаратов сравнения.

Введение неселективного блокатора NO-синтазы вызывает нарушение агрегации тромбоцитов, что выражается в ее ускорении (табл. 2). Введение препаратов Венарус Плюс, Детралекс 1000 мг и Венарус приводит в выраженной дозозависимой коррекции нарушений, что проявляется в удлинении агрегации тромбоцитов. Установлено, что в максимальной терапевтической дозе эффективность препарата Венарус Плюс превосходит таковую у препаратов сравнения при использовании в качестве индуктора АДФ.

Таблица 2. Влияние препаратов Венарус Плюс, Детралекс и Венарус на агрегацию тромбоцитов при коррекции экспериментальной дисфункции эндотелия (M±m; n=10)

Группа \ Индуктор	АДФ, с.	коллаген, с.	ристоминин, с.	адреналин, с.
Интактные	43,6±1,5 ^y	33,0±0,6 ^y	41,5±1,9 ^y	102,4±3,8 ^y
L-NAME	30,2±1,3*	27,1±1,1*	31,6±1,2*	79,4±2,7*
L-NAME + Венарус Плюс (86 мг/кг/сут)	34,1±1,3 ^{*y}	32,5±0,8 ^{*y}	35,5±1,2 ^{*y}	89,6±2,7 ^{*y}
L-NAME + Детралекс 1000 мг (86 мг/кг/сут)	34,6±1,5 ^y	31,5±1,0 ^y	36,2±1,5 ^y	92,3±3,9 ^y
L-NAME + Венарус (86 мг/кг/сут)	34,2±1,4 ^y	31,0±1,0 ^y	35,4±1,5 ^y	89,5±3,7 ^y
L-NAME + Венарус Плюс (260 мг/кг/сут)	39,3±1,2 ^y	32,2±1,0 ^y	36,8±1,6 ^y	99,2±3,4 ^y
L-NAME + Детралекс 1000 мг (260 мг/кг/сут)	35,2±1,4 ^y	32,1±1,0 ^y	37,2±1,36 ^y	96,9±3,9 ^y
L-NAME + Венарус (260 мг/кг/сут)	34,8±1,4 ^y	32,0±1,0 ^y	36,2±1,36 ^y	94,3±3,7 ^y

Примечание. * – p<0,05 – в сравнении с интактными; y – p<0,05 – в сравнении с L-NAME

При исследовании Ca²⁺-опосредованного гладкомышечного ответа выявлено, что в группе контроля возникало увеличение тонуса вены на фоне добавления Ca²⁺ в раствор начиная с концентрации 0,76 мМоль/л, тогда как 7-дневное применение исследуемого препарата и препаратов сравнения вызывало достоверное повышение венозного тонуса с концентрации Ca²⁺ 0,25 мМоль/л (табл. 3). При этом на фоне курсового введения препаратов чувствительность гладкомышечной стенки вены к Ca²⁺ в концентрации 0,76 мМоль/л достоверно выше, чем в контроле. Эффект препаратов носит дозозависимый характер, что проявляется в достижении максимальной силы сокращения при большей дозировке препаратов в присутствии меньшей концентрации Ca²⁺. Однако достоверной разницы между исследуемым препаратом и препаратами сравнения не выявлено.

Таблица 3. Влияние препаратов Венарус Плюс, Детралекс 1000 мг и Венарус на сократительную способность изолированного сегмента вены (M±m; n=10)

Концентрация Ca ²⁺ \ Препарат, доза	Ca ²⁺ 0,08 мМоль/л	Ca ²⁺ 0,15 мМоль/л	Ca ²⁺ 0,25 мМоль/л	Ca ²⁺ 0,76 мМоль/л	Ca ²⁺ 1,75 мМоль/л
Интактные	0,55±0,01	0,55±0,01	0,55±0,01	0,69±0,03	0,79±0,03
Венарус Плюс (86 мг/кг/сут)	0,52±0,01	0,54±0,01	0,65±0,01*	0,81±0,02*	0,90±0,03*
Детралекс 1000 мг (86 мг/кг/сут)	0,55±0,01	0,53±0,01	0,59±0,02	0,80±0,02*	0,89±0,03*
Венарус (86 мг/кг/сут)	0,55±0,01	0,53±0,01	0,57±0,02	0,78±0,02*	0,88±0,03*
Венарус Плюс (260 мг/кг/сут)	0,55±0,01	0,55±0,01	0,66±0,01*	0,87±0,02*	0,91±0,03*
Детралекс (260 мг/кг/сут)	0,55±0,01	0,55±0,01	0,67±0,01*	0,87±0,01*	0,92±0,02*
Венарус (260 мг/кг/сут)	0,55±0,01	0,55±0,01	0,65±0,01*	0,86±0,01*	0,90±0,02*

Примечание. * – p<0,05 – в сравнении с интактными

Результаты проведенного исследования противовоспалительной активности препаратов по методу И.А. Ойвина, представленные в табл. 4.

Таблица 4. Влияние препаратов Венарус Плюс, Детралекс 1000 мг и Венарус на сосудистую проницаемость (M±m; n=10)

Препараты	Средняя площадь пятен, см ²	Время появления пятен, с.
Контроль	6,58±0,08	202±6,11
Венарус Плюс (34 мг/кг/сут)	5,17±0,06*	255±5,43*
Детралекс 1000 мг (34 мг/кг/сут)	5,20±0,06*	243±7,30*
Венарус (34 мг/кг/сут)	5,16±0,06*	240±7,30*
Венарус Плюс (100 мг/кг/сут)	4,39±0,05*	285±6,54*
Детралекс (100 мг/кг/сут)	4,38±0,05*	290±6,15*
Венарус (100 мг/кг/сут)	4,38±0,05*	283±6,25*

Примечание. * – при p<0,05 по отношению к контрольной группе

Данные демонстрируют снижение проницаемости сосудов при введении исследуемых препаратов, о чем говорит уменьшение размера пятен и удлинение временного интервала до их проявления. Следует отметить, что препараты Венарус Плюс, Детралекс 1000 мг и Венарус в дозе 100 мг/кг/сут в большей степени уменьшают нарушение проницаемости сосудов.

Таким образом, на основании результатов проведенных исследований можно сделать вывод о том, что исследуемые препараты с дозозависимой динамикой уменьшают нарушения проницаемости сосудов, вызванные нанесением 0-ксилола.

Большая эффективность препарата Венарус Плюс при коррекции эндотелиальной дисфункции, вероятно, связана с дополнительными фармакологическими эффектами проантоцианидинов экстракта виноградных косточек (ЭВК) – природных флавоноидов. В экспериментах с применением ЭВК на препаратах аорты кроликов выявлена активация конститутивной формы NO-синтазы (сNOS), которая участвует в образовании эндотелиального оксида азота, осуществляющего мягкую релаксацию сосудов [4]. Также в экспериментах *in vitro* установлено, что проантоцианидины ЭВК модулируют воспалительный ответ путем подавления экспрессии iNOS, увеличения синтеза простагландина E₂ и оксида азота, ингибируют транслокацию основного комплекса белков транскрипции, отвечающего за экспрессию генов иммунного ответа, клеточного цикла и апоптоза – ядерного фактора карра В (NF-kappa B) [9]. Уменьшение высвобождения супероксида и iNOS, определявшееся с помощью NO-чувствительных электродов, зафиксировано и в другом исследовании. В эксперименте оценивали влияния ЭВК на коагуляцию и тромбоцитарно-зависимый воспалительный ответ, полученные результаты показали значимое снижение агрегации тромбоцитов при добавлении вещества к препаратам крови [10]. Значительный антитромботический эффект проантоцианидинов был продемонстрирован T. Sano и соавт. (2005) у грызунов в физиологических условиях и на модели артериального тромба. В рандомизированном исследовании J. A. Polagruto и соавт. (2007), включавшем курящих лиц, установлено, что АДФ-стимулированная тромбоцитарная активность была значимо ниже в группе, получавшей ЭВК в сравнении с группой плацебо.

Установлено, что ЭВК необратимо ингибирует протеолитические ферменты коллагеназу и эластазу, гликозидазы гиалуронидазу и бета-глюкуро니다зу, которые разрушают компоненты экстрацеллюлярного матрикса – глюкуроновую кислоту, коллаген, эластин [6].

Выводы

1. По результатам исследования эндотелиопротективной активности препарата Венарус Плюс установлено, что исследуемый препарат обладает выраженным эндотелиопротективным действием, статистически значимо снижая КЭД и замедляя агрегацию тромбоцитов на фоне моделирования ЭД. Следует отметить, что в максимальной суточной терапевтической дозе эффективность эндотелиопротективного действия препарата Венарус Плюс превосходит таковую при использовании препаратов сравнения.
2. По результатам исследования влияния препарата Венарус Плюс на сократительную активность вены можно сделать вывод о наличии у исследуемого препарата сопоставимой с препаратами сравнения способности повышать сократительную активность изолированного сегмента портальной вены в ответ на повышение концентрации Ca²⁺.
3. По результатам исследования влияния препарата Венарус Плюс на сосудистую проницаемость можно сделать вывод о наличии у исследуемого препарата дозозависимой, сопоставимой с препаратами сравнения, способности уменьшать нарушения проницаемости сосудов, вызванные нанесением 0-ксилола.

Литература (references)

1. Стуров Н. Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей: эпидемиология, патогенез, клиника и принципы терапии // Врач. – 2008. – № 4. – С. 22-24. [Sturov N. *Vrach. Doctor.* – 2008. – N4. – P. 22-24. (in Russian)]
2. Шевченко Ю. Л., Стойко Ю. М. Клиническая флебология. – М.: ДПК Пресс, 2016. – 256 с. [Shevchenko Yu. L., Stoyko Yu. M. *Klinicheskaya flebologiya. Clinical phlebology.* – M.: DPK Press, 2016. – 256 p. (in Russian)]

3. Benavente-Garcia O., Castillo J. Update on uses and properties of citrus flavonoids: new findings in anticancer, cardiovascular, and anti-inflammatory activity // Journal of Agricultural and Food Chemistry. – 2008. – V. 56, N15. – P. 6185-6205.
4. Edirisinghe I., Burton-Freeman B., Kappagoda T. Mechanism of the endothelium dependent relaxation evoked by a grape seed extract // Clinical Science (Lond). – 2008. – V.114, N4. – P.331-337.
5. Garner R.C., Garner J.V., Gregory S. et al. Comparison of the absorption of micronized (Daflon 500 mg) and nonmicronized 14C-diosmin tablets after oral administration to healthy volunteers by accelerator mass spectrometry and liquid scintillation counting // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2002. – V. 91, N1 – P. 32-40.
6. Polagruto J.A. et al. Grape seed extract helps platelets of male smokers // Journal of Medicinal Food. – 2007. – V.10, N4. – P.725-730.
7. Ramelet A.A., Boisseau M. R., Allegra C. et al. Veno-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: current medical position, prospective views and final resolution // Clinical Hemorheology and Microcirculation. – 2005. – V.33, N4. – P.309-319.
8. Sano T. et al. Anti-thrombotic effect of proanthocyanidin, a purified ingredient of grape seed // Thrombosis Research. – 2005. – N115. – P.115-121.
9. Terra X. et al. Grape-seed procyanidins act as anti-inflammatory agents in endotoxin-stimulated RAW 264.7 macrophages by inhibiting NFkB signaling pathway // Journal of Agricultural and Food Chemistry. – 2007. – N30. – V.55, N11. – P.4357-4365.
10. Vitseva O. et al. Grape seed and skin extracts inhibit platelet function and release of reactive oxygen intermediates // Journal Cardiovascular Pharmacology. – 2005. – V.46, N4. – P.445-451.

Информация об авторах

Лукьянова Юлия Сергеевна – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии НИУ «БелГУ» Минобрнауки России. E-mail: j.s.kuznetsova@yandex.ru

Покровский Михаил Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии НИУ «БелГУ» Минобрнауки России. E-mail: pokrovskii@bsu.edu.ru

Гуреев Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии НИУ «БелГУ» Минобрнауки России. E-mail: produmen@yandex.ru

Колесниченко Павел Дмитриевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии НИУ «БелГУ» Минобрнауки России. E-mail: farpavel@yandex.ru

УДК 615.014.22

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.7

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФУНКЦИИ ХАРРИНГТОНА ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ СОСТАВА ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА, СОДЕРЖАЩЕГО НАНОЧАСТИЦЫ

© Барсукова Ю.Н., Мельникова О.А.

*Уральский государственный медицинский университет, Россия, 20028, Екатеринбург, ул. Репина, д3**Резюме*

Цель. Оптимизация состава местного многокомпонентного гемостатического средства, включающего наночастицы, с использованием функции желательности Харрингтона.

Методика. В качестве объекта исследования использовали гемостатическое средство в виде мягкой лекарственной формы, включающее в состав аминокaproную кислоту (ФС.2.1.0001.15, ГОСТ 7850-2013), хлорид железа (ТУ 2152-003-68879995-2014, ГОСТ 4147-74), полиэтиленгликоль-400 (ТУ 2481-008-71150986-2006), полиэтиленгликоль-1000 (ТУ 2481-008-71150986-2006), наночастицы железа, покрытые углеродной оболочкой (ГОСТ Р 57909-2017). Наночастицы получены левитационно-струйным методом. При испытании гемостатического средства определяли органолептические показатели (внешний вид и консистенция, запах, цвет) согласно требованиям ОФС.1.4.1.0008.15 «Мази». Определяли размер частиц мази по ОФС.1.2.1.0009.15 «Оптическая микроскопия». Реологические характеристики оценивали в соответствии с ОФС 1.2.1.0015.15 «Вязкость». Производили расчет пластической и эффективной вязкости образцов. Аппроксимацию полученных результатов проводили с помощью уравнения Кэссона. Количественный анализ лекарственных веществ определяли по разработанным нами ранее методикам, для аминокaproновой кислоты – прямая спектрофотометрия по нингидриновой пробе, для хлорида железа – фотометрия по реакции с сульфосалициловой кислотой, наночастицы – метод Фарадея. Оптимизацию состава мягкой лекарственной формы проводили с помощью обобщенной функции желательности Харрингтона.

Результаты. Согласно эмпирической системе предпочтений (желательности) выявлено, что оптимальными биофармацевтическими свойствами обладают формообразующие полимеры полиэтиленгликолей молекулярной массы 400 и 1000 в массовом соотношении 4:1.

Заключение. Наибольшее значение обобщенной функции желательности (D) было продемонстрировано образцом следующего состава: аминокaproновая кислота – 5,0 г., хлорид железа (III) – 2,0 г., наночастицы железа Fe@C – 0,01 г., полиэтиленгликоль (ПЭГ)-400 – 74,4 г., ПЭГ-1000 – 18,6 г.

Ключевые слова: гемостатическое средство, обобщенная функция желательности, наночастицы, мазевая основа

USE OF THE HARRINGTON FUNCTION TO OPTIMIZE THE COMPOSITION OF THE HEMOSTATIC MEANS CONTAINING NANOPARTICLES

Barsukova Yu. N., Melnikova O.A.

*Urals State Medical University, 3, Repina St., 20028, Yekaterinburg, Russia**Abstract*

Objective. Optimization of the composition of the local multicomponent hemostatic agent, including nanoparticles, using the Harrington desirability function.

Methods. A hemostatic agent in a soft dosage form was used as an object of the study, including aminocaproic acid (FS.2.1.0001.15, GOST 7850-2013), ferric chloride (TU 2152-003-68879995-2014, GOST 4147-74), polyethylene glycol-400 (TU 2481-008-71150986-2006), polyethylene glycol-1000 (TU 2481-008-71150986-2006), carbon nanoparticles coated with a carbon shell (GOST R 57909-2017). Nanoparticles were obtained by the levitation-jet method. When testing the hemostatic agent, organoleptic indicators (appearance and consistency, smell, color) were determined in accordance with

the requirements of OFS.1.4.1.0008.15 "Ointment". The particle size of the ointment was determined according to OFS.1.2.1.0009.15 "Optical Microscopy". Rheological characteristics were evaluated in accordance with OFS 1.2.1.0015.15 "Viscosity". The plastic and effective viscosity of the samples were calculated. Approximation of the results was carried out using the Casson equation. Quantitative analysis of medicinal substances was determined according to the methods developed by us earlier, for aminocaproic acid – direct spectrophotometry using a ninhydrin sample, for iron chloride – photometry by reaction with sulfosalicylic acid, nanoparticles – the Faraday method. The optimization of the composition of the soft dosage form was performed using the generalized Harrington desirability function

Results. According to the empirical system of preferences (desirability), it was revealed that form-forming polymers of polyethylene glycols of molecular weight 400 and 1000 in a mass ratio of 4: 1 have optimal biopharmaceutical properties.

Conclusion. The highest value of the generalized desirability function (D) was demonstrated by a sample of the following composition: aminocaproic acid – 5.0 g, iron (III) chloride – 2.0 g, iron nanoparticles Fe @ C – 0.01 g, polyethylene glycol (PEG)-400 – 74.4 g, PEG-1000 – 18.6 g.

Keywords: hemostatic agent, generalized desirability function, nanoparticles, ointment base

Введение

Гемостаз является важнейшим компонентом сохранения гемодинамической стабильности. Первоначально гемостаз достигался путем тщательного применения прямого давления, чтобы обеспечить время для развития каскада коагуляции. Другие методы первой линии гемостаза в хирургии включают лигирование сосуда, использование зажимов и скоб [7]. Стратегическими принципами терапии острой кровопотери являются восстановление и поддержание органного кровотока путем достижения необходимого объема циркулирующей крови; поддержание уровня факторов свертывания достаточных для гемостаза; восполнение количества циркулирующих эритроцитов (переносчиков кислорода) до уровня, обеспечивающего минимально достаточное потребление кислорода в тканях [4]. Когда этих методов недостаточно для обеспечения адекватного гемостаза применяют актуальные гемостатические агенты.

Несмотря на наличие большого ассортимента гемостатических средств, универсального местного лекарственного препарата, обладающего оптимальными характеристиками, не существует [3]. Данное обстоятельство диктует необходимость создания новых, эффективных и безопасных гемостатических лекарственных средств для остановки кровотечений, в том числе в виде мягких лекарственных форм. Важным при разработке состава мягких лекарственных форм является подбор компонентов мазевой основы, поскольку она обеспечивает стабильность препарата, его качество и необходимые биофармацевтические и фармакотерапевтические характеристики [9]. Именно поэтому необходимо обращать внимание на правильный выбор компонентов мазевой основы. В данном аспекте актуальность приобретают научные исследования по экспериментальному обоснованию выбора основы и соотношению действующих веществ к мазевой основе у мягких лекарственных форм.

Целью исследования являлась оптимизация состава местного многокомпонентного гемостатического средства, включающего наночастицы, с использованием функции желательности Харрингтона.

Методика

При выполнении работы были использованы следующие субстанции: кислота аминкапроновая (ФС.2.1.0001.15, ГФ XIII изд.), железа III хлорид (ТУ 2152-003-68879995-2014), полиэтиленгликоль (ПЭГ)-400 (ТУ 2481-008-71150986-2006), ПЭГ-1000 (ТУ 2481-008-71150986-2006), ПЭГ-1500 (ТУ 2481-008-71150986-2006), ПЭГ-4000 (ТУ 2483-008-71150986-2006), ПЭГ-6000 (ТУ 2483-008-71150986-2006). При выполнении работы было использовано следующее оборудование: спектрофотометр СФ-2000 (Биокей, Россия), абсолютная погрешность установки длины волны составляет $\pm 0,8$ нм.; фотометр КФК-3 ЗОМЗ (Загорский опытный завод пластмасс, Россия); весы аналитические СЕ224-С (Сартогосм, Россия) ГОСТ Р 53228, обеспечивающие точность однократного взвешивания с пределами допускаемой абсолютной погрешности не более $\pm 0,5$ мг; вискозиметр Lamy Rheology RM 200 (Франция), оптический микроскоп НЕОРНОТ-21 (Германия).

Предлагаемый метод подбора оптимального состава лекарственных форм – обобщенная функция желательности Харрингтона. Данная функция представляет собой среднее геометрическое

частных желательностей, частная и соответственно обобщённая желательности, равные нулю, являются абсолютно удовлетворительными, а желательности, равные единице, наиболее оптимальными [6].

В основе математического пересчета конкретных параметров в абстрактные числовые значения лежит так называемая «кривая желательности». Ее формула: $d = \exp[-\exp(-Y)]$ – определяет функцию с двумя участками насыщения (в $d \rightarrow 0$ и $d \rightarrow 1$) и линейным участком (от $d=0,2$ до $d = 0,63$). Эта функция была выведена эмпирическим путем. Ось координат Y называется шкалой частных показателей. Ось d – шкалой желательности. Промежуток эффективных значений на шкале частных показателей – [-2; +5]. Шкала желательности делится в диапазоне от 0 до 1 на пять поддиапазонов: [0; 0,2] – «очень плохо», [0,2; 0,37] – «плохо», [0,37; 0,63] – «удовлетворительно», [0,63; 0,8] – «хорошо», [0,8; 1] – «очень хорошо». Конкретные параметры сравниваемых систем распределяются в масштабе, соответствующем предъявляемым к ним требованиям, на промежутке эффективных значений шкалы частных показателей. Затем соответствующие им показатели пересчитываются в отметки на шкале желательности. Полученное значение $d(i)$ для i -го параметра пересчитывается вместе с другими в обобщенный коэффициент желательности – D . Он вычисляется по формуле $D = d(1) \cdot d(2) \cdot \dots \cdot d(n)$, где n – число используемых показателей параметров сравнения для данной системы. Причем число этих показателей может быть неодинаковым для разных систем. Это позволяет сравнивать обобщенные коэффициенты даже тогда, когда отсутствует часть параметров сравнения у различных систем или данные по ним. Корень n -й степени «сглаживает» возникающие отклонения, а полученный результат позволяет оценивать системы.

Для оценки свойств мягких форм использовалась следующая система показателей качества (частные параметры оптимизации):

- 1) Органолептические показатели (ОФС.1.4.1.0008.15 «Мази») [5]. Модель качества опытных образцов мягких лекарственных форм включает обобщенный показатель качества (органолептические свойства состава): внешний вид и консистенция, запах, цвет. Образцы представляют собой мазь темно-коричневого цвета со слабым специфическим запахом. В зависимости от органолептических свойств каждому образцу присваивался балл по шкале от 1,0 до 5,0.
- 2) Реологические характеристики (ОФС 1.2.1.0015.15 «Вязкость»). Пластическая вязкость — величина, характеризующая темп роста касательных напряжений сдвига, при увеличении скорости сдвига, когда зависимость касательного напряжения сдвига от градиента скорости сдвига представлена в виде прямой (не проходящей через начало координат), определяемая углом наклона этой прямой. Единица измерения – Па \times с. Эффективная вязкость – основная характеристика структурно механических свойств дисперсных систем, описывающая равновесное состояние между процессами восстановления и разрушения структуры в установившемся потоке. Единица измерения – кПа. Критическими параметрами реологических исследований являются температурный режим, диапазон скоростей сдвига, а также выбор реологической модели для аппроксимации результатов [5, 8, 14]. Аппроксимацию полученных результатов проводили с помощью уравнения Кэссона.
- 3) Количественный анализ. Лекарственные вещества определяли по собственным методикам [1, 2].
Аминокапроновая кислота. В качестве метода анализа выступает прямая спектрофотометрия по реакции с нингидрином в фосфатном буфере рН=6,4, длина волны 568 ± 2 нм.
Хлорид железа. В качестве метода анализа выступает фотометрия по реакции с сульфосалициловой кислотой при длине волны $510 \text{ нм} \pm 2$ нм.
Наночастицы железа, покрытые углеродной оболочкой (Fe@C). Для определения концентрации магнитных наночастиц в образцах мазей использовалось определение удельной намагниченности в магнитном поле, при помощи весов Фарадея. В данном методе исследуемый образец помещается в область постоянного градиента магнитного поля, значение которого можно установить, проведя калибровку по образцу с известной намагниченностью [11].
- 4) Оптическая микроскопия (ОФС.1.2.1.0009.15 «Оптическая микроскопия»). Отбирают пробу мази массой не менее 5 г. Из пробы мази берут навеску 0,05 г и помещают на необработанную сторону предметного стекла. Предметное стекло помещают на водяную баню до расплавления основы, прибавляют каплю 0,1% раствора метиленового синего и перемешивают. Пробу накрывают покровным стеклом (24 \times 24 мм), фиксируют его путем слабого надавливания и просматривают в 4 полях зрения сегментов, образованных диагоналями квадрата. Для одного препарата проводят 5 определений средней пробы [5].

Выборка для каждого образца мягкой формы составила 10 опытов. Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием t-критерия Стьюдента и пакета стандартных программ Statistica версии 13.2.

Результаты исследования

В работе исследовали 6 образцов мягкой лекарственной формы следующего состава (табл. 1).

Таблица 1. Модельные составы гемостатических композиций в виде мягких лекарственных форм

Состав, г.	1	2	3	4	5	6
Хлорид железа III	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Аминокaproновая кислота	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
ПЭГ-400	74,4	55,8	74,4	74,4	55,8	37,2
ПЭГ-1000	18,6	18,6	-	-	-	-
ПЭГ-1500	-	18,6	-	-	18,6	18,6
ПЭГ-4000	-	-	18,6	-	-	18,6
ПЭГ-6000	-	-	-	18,6	18,6	18,6
Наночастицы Fe@C	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01

Все мягкие лекарственные формы представляли собой массу темно-коричного цвета, без видимых механических включений, обладающую вязкоупругими свойствами. В связи с этим, выделить универсальный (главный) параметр оптимизации для образцов мягкой лекарственной формы не представилось возможным. В связи с чем, для выбора образцов, сочетающих оптимальные значения параметров оптимизации, необходимо применять комплексную оценку из свойств. В качестве параметров оптимизации были приняты следующие показатели (табл. 2).

Таблица 2. Значения функции желательности каждого параметра оптимизации

Состав	Органолептические показатели		Пластическая вязкость		Эффективная вязкость		Количественное содержание		Размер частиц		D
	y_1	d_1	y_2	d_2	y_3	d_3	y_4	d_4	y_5	d_5	
1	5,0±0,20	0,98	0,27±0,02	0,98	9,2±0,20	0,98	99,8±0,10	0,98	42,23±3,25	0,63	0,89 71
2	4,5±0,10	0,87	0,39±0,03	0,63	12,5±0,30	0,85	98,3±0,20	0,87	44,13±3,01	0,63	0,76 11
3	3,8±0,10	0,63	0,40±0,03	0,63	14,8±0,20	0,76	97,9±0,30	0,37	40,11±4,25	0,98	0,64 24
4	3,2±0,20	0,63	0,43±0,03	0,63	15,63±0,5 0	0,65	98,0±0,15	0,87	42,48±3,15	0,63	0,67 62
5	4,3±0,20	0,83	0,49±0,03	0,37	16,30±0,3 0	0,37	98,4±0,17	0,87	36,48±3,22	0,87	0,61 22
6	2,1±0,10	0,37	0,47±0,03	0,63	15,50±0,2 0	0,65	97,9±0,19	0,37	54,02±3,12	0,37	0,46 07

Графическое изображение функции желательности в случае односторонних ограничений на параметры оптимизации представлено на рис. 1.

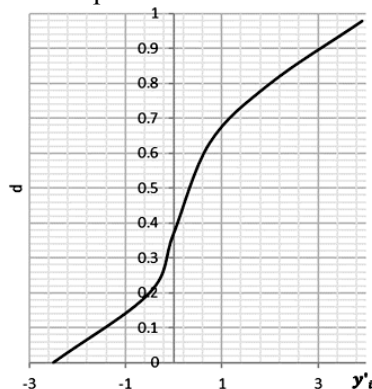


Рис. 1. Частная функция желательности для одностороннего ограничения

Обсуждение результатов исследования

По результатам исследования выявлено, что функция желательности имеет несколько критических точек (точек перегиба). Для определения коэффициентов b_0 , b_1 задаются границы градаций желательности, руководствуясь строгими интервальными диапазонами: худшему значению параметра оптимизации y_i присваивали значение желательности, равное 0,37, а лучшему 0,98.

Согласно линейному закону для параметра оптимизации y_1 имеем систему уравнений для определения коэффициентов b_0 , b_1 где 2,1 – худшее значение параметра оптимизации y_1 , зафиксированное для образца 6; 5,0 – лучшее значение показателя, зафиксированное у образца 1:

$$\begin{cases} b_0 + b_1 \cdot 2,1 = 0 \\ b_0 + b_1 \cdot 5,0 = 3,922 \end{cases}$$

$$2,1 b_1 - 5,0 b_1 = -3,922; -2,9 b_1 = -3,922; b_1 = 1,35$$

$$b_0 + 1,35 \cdot 2,1 = 0$$

$$b_0 = -2,84$$

Аналогично найдены значения коэффициентов для остальных параметров оптимизации (табл. 3).

Таблица 3. Данные для расчета коэффициентов

Параметр оптимизации	y_i	d_i	y'_i	b_1	b_0
y_1	2,10	0,37	0	1,35	-2,84
	5,00	0,98	3,92		
y_2	0,49	0,37	0	-18,59	9,02
	0,27	0,98	3,92		
y_3	16,30	0,37	0	-0,55	9,00
	9,20	0,98	3,92		
y_4	97,90	0,37	0	2,06	-202,09
	99,80	0,98	3,92		
y_5	54,02	0,37	0	-0,28	15,23

Ранжирование образцов в порядке убывания значения обобщенной функции желательности представлено на рис. 2.

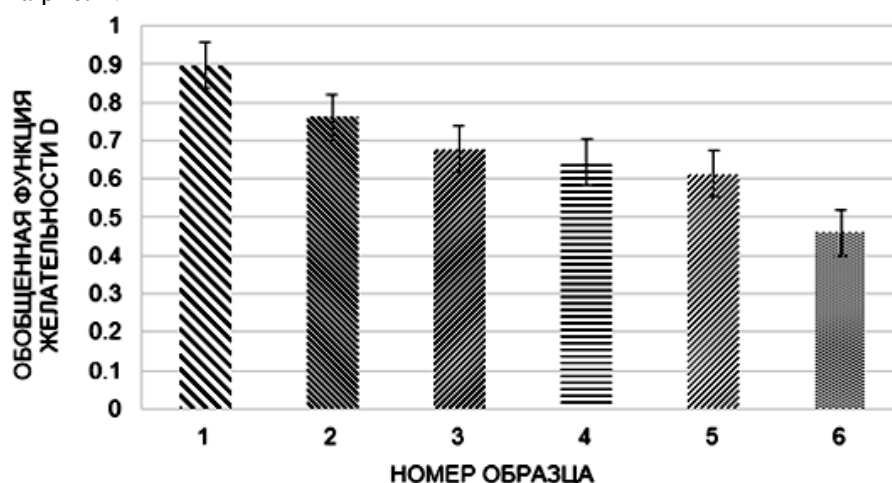


Рис. 2. Шкала ранжирования образцов мази в порядке убывания значения обобщенной функции желательности Харрингтона

Проанализировав полученные значения обобщенной функции желательности Харрингтона, было выявлено, что наихудшим составом следует признать образец №6, характеризующийся наиболее плохим набором частных параметров оптимизации и наименьшим значением функции желательности ($D=0,4607$). Мазевая основа данного состава состоит преимущественно из высокомолекулярных полиэтиленгликолей (ПЭГ-1500, ПЭГ-4000, ПЭГ-6000), в связи с чем текстура мази характеризуется высокой степенью вязкости и пределом текучести. Данные

свойства применительно к разрабатываемой гемостатической форме нежелательны, так как это будет затруднять процесс нанесения на раневую поверхность.

Наилучшим составом следует признать образец №1, характеризующийся оптимальным набором частных параметров оптимизации (органолептические свойства, пластическая и эффективная вязкость, количественное содержание, размер частиц) и наибольшим значением функции желательности ($D=0,8971$). Данный состав представлен полиэтиленгликолями низкой молекулярной массы (ПЭГ-400, ПЭГ-1000), что придает удовлетворительные вязкотекучие свойства и способность к восстановлению деформации.

Таким образом, мазевая основа является активным компонентом мази, который влияет на скорость и полноту высвобождения действующих веществ и обуславливает их фармакотерапевтические свойства. Полученный вывод также коррелирует с работами других ученых, которые показали влияние вязкости основы на процесс всасываемости и распределения на коже [10, 12].

Предложенный метод оптимизации состава местного гемостатического средства, функция желательности, может быть применен для обоснования состава при разработке других лекарственных форм. В частности, метод был использован при разработке и прогнозировании составов микрочастиц ацеклофенака с пролонгированным высвобождением [13].

Заключение

В качестве оптимального состава мягкой гемостатической лекарственной формы с добавлением наночастиц железа Fe@C выбран образец следующего состава (хлорид железа – 2,0; аминокaproновая кислота – 5,0; ПЭГ 400 – 74,4; ПЭГ 1000 – 18,6; наночастицы Fe@C – 0,01). Данный образец продемонстрировал наилучший набор показателей качества и наибольшее значение функции желательности. Выбранный состав местного гемостатического средства предложен для проведения дальнейших исследований.

Литература (references)

1. Барсукова Ю. Н., Мельникова О. А., Мельников М. Ю. Разработка и валидация методики спектрофотометрического определения кислоты аминокaproновой в многокомпонентном гемостатическом средстве // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2018. – № 1. – С. 76-83. [Barsukova Yu.N., Melnikova O.A., Melnikov M.Yu. *Razrabotka i registracija lekarstvennyh sredstv*. Development and registration of drugs. – 2018. – N1. – P. 76-83. (in Russian)]
2. Барсукова Ю. Н., Мельникова О. А., Мельников М. Ю. Разработка и валидация методики фотометрического определения железа в гемостатическом средстве // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – №2. – С. 140-145. [Barsukova Yu.N., Melnikova O.A., Melnikov M.Yu. *Razrabotka i registracija lekarstvennyh sredstv*. Development and registration of drugs. – 2017. – N2. – P. 140-145. (in Russian)]
3. Барсукова Ю. Н., Мельникова О. А. Состояние фармацевтического рынка гемостатических лекарственных препаратов Российской Федерации // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2017. – №1. – С. 138-142. [Barsukova Yu.N., Melnikova O.A. *Vestnik voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Himija. Biologija. Farmacija*. Bulletin of the Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy. – 2017. – N1. – P. 138-142. (in Russian)]
4. Буланов А. Ю., Городецкий В. М., Шулуток Е. М. Протокол терапии острой кровопотери: основные положения // Вестник интенсивной терапии. – 2004. – Т.5. – С. 193-195. [Bulanov A.Yu., Gorodetsky V.M., Shulutko E.M. *Vestnik intensivnoj terapii*. Intensive care journal. – 2004. – V.5. – P. 193-195. (in Russian)]
5. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издание. – М., 2015. – Т.1. – 1470 с. – 17.12.19. URL:http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_1_html/HTML/#1/z [Russian Federation State Pharmacopoeia XIII ed. – Moscow, 2015. – V.1. – 1470 p. – 17.12.19. URL:http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_1_html/HTML/#1/z (in Russian)]
6. Магомедов Г.О. и др. Использование функции Харрингтона для оптимизации рецептурного состава батончиков типа пралине // Вестник Воронежского государственного университета инженерных технологий. – 2014. – №2(60). [Magomedov G.O. et al. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta inzhenernyh tehnologij*. Bulletin of Voronezh State University of Engineering Technologies. – 2014. – N2 (60). (in Russian)]

7. Малиновский Н.Н. и др. История развития физических методов гемостаза в хирургии //Хирургия. Журнал им. НИ Пирогова. – 2006. – №4. – С. 75-78. [Malinovsky N.N. et al. *Hirurgija. Zhurnal im. NI Pirogova*. Surgery. The journal of N.O. Pirogov. - 2006. – N4. – P. 75-78. (in Russian)]
8. Матвеев В.Н., Кирсанов Е.А. Вязкость и структура дисперсных систем // Вестник Московского университета. Серия 2: Химия. – 2011. – Т.52. – №4. – С. 243-276. [Matveenko V.N., Kirsanov E.A. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Serija 2: Himija*. Moscow University Bulletin. Series 2: Chemistry. – 2011. – V.52. - N4. – P. 243-276. (in Russian)]
9. Семкина О. А. и др. Вспомогательные вещества, используемые в технологии мягких лекарственных форм (мазей, гелей, линиментов, кремов) (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. – 2005. – Т.39, №9. – С. 45-48. [Semkina O. A. et al. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal*. Chemico-pharmaceutical journal. – 2005. – V.39, N9. – P. 45-48. (in Russian)]
10. Хишова О. М. и др. Вспомогательные вещества в производстве мазей //Вестник фармации. – 2009. – №. 4. – С. 97-105. [Hishova O. M. et al. *Vestnik farmacii*. Pharmacy Bulletin. – 2009. – N9. – P. 97-105. (in Russian)]
11. Чернавский П. А. Новое в магнитных методах исследования металнанесенных катализаторов // Российский химический журнал. – 2002. – Т.66, №3. – С. 19-30. [Chernavsky P.A. *Rossijskij himicheskij zhurnal*. Russian Chemical Journal. – 2002. – V.66, N3. – P. 19-30. (in Russian)]
12. Ethier A. et al. The Role of Excipients in the Microstructure of Topical Semisolid Drug Products //The Role of Microstructure in Topical Drug Product Development. – Springer, Cham, 2019. – P. 155-193.
13. Jayanthi B. et al. Design and predicted optimized extended release aceclofenac microparticle formulations //International Journal of Management, IT and Engineering. – 2019. – Т. 9. – N.7. – P. 425-442.
14. Zhang Y. et al. Influencing factors of rotational method // Polymer Testing. – 2018. – Т. 70. – P. 144-150.

Информация об авторах

Барсукова Юлия Николаевна – аспирант кафедры фармации и химии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: iulija.barsukowa@yandex.ru

Мельникова Ольга Александровна – доктор фармацевтических наук, доцент кафедры фармации и химии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: newfarmacia@mail.ru

УДК 519.253

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.8

**МАТЕМАТИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ЗАВИСИМОСТЕЙ
В ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ**

© Лямец Л.Л., Евсеев А.В., Данилов А.И.

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

Цель. При проведении фармакологических исследований возникает необходимость в построении математических моделей фармакокинетических зависимостей. Такие модели позволяют формально описать и объяснить изучаемые явления и процессы. Цель исследования заключалась в разработке способа математического описания экспериментальных фармакокинетических зависимостей. Исследование является актуальным и имеет практическое значение. Оно показывает возможность использования математических моделей при исследовании фармакокинетических зависимостей.

Методика. Для проведения исследования формируется выборочная статистическая совокупность, которая состоит из единиц наблюдения с определенным множеством признаков. Для получения первичных статистических данных проводятся спланированные эксперименты. В каждом эксперименте после введения лекарственного вещества у каждой единицы наблюдения в фиксированные моменты времени измеряется его концентрация в плазме крови. В результате регистрируется эмпирическая фармакокинетическая зависимость. На множестве эмпирических зависимостей вычисляется усредненная фармакокинетическая зависимость. Усреднение осуществляется при помощи структурного среднего значения – медианы, являющейся устойчивой (робастной) оценкой центральной тенденции. В данном исследовании для математического описания усредненной фармакокинетической зависимости в качестве математической модели использовался интерполяционный полином Котельникова. Для автоматизации вычислений и представления результатов применялась некоммерческая версия системы компьютерной математики Maple, доступная на сайте <https://www.maplesoft.com>.

Результаты. Разработан способ математического описания усредненных экспериментальных фармакокинетических зависимостей на основе интерполяционного полинома Котельникова. Предложенная математическая модель позволяет формально описать экспериментальные фармакокинетические зависимости, вычислять их характеристики, делать обоснованные выводы о биоэквивалентности исследуемых лекарственных веществ и препаратов, проводить сравнительный анализ фармакокинетических кривых. Вычислительные действия автоматизированы при помощи средств компьютерной математики, что позволяет существенно сократить временные затраты, а также сделать вычисления и их результаты наглядными.

Заключение. Разработанный способ математического описания экспериментальных фармакокинетических зависимостей показывает возможность практического использования интерполяционного полинома Котельникова в фармакологических исследованиях. Результаты проведенного исследования могут представлять интерес для научных работников, осуществляющих исследования в области фармакологии, доказательной медицины и использующих в своей работе статистические методы анализа экспериментальных данных.

Ключевые слова: однофакторный эксперимент, фармакологическое воздействие, фармакокинетическая кривая, статистический анализ, математическая модель, интерполяция, интерполяционный полином Котельникова

MATHEMATICAL DESCRIPTION OF PHARMACOKINETIC DEPENDENCIES IN PHARMACOLOGICAL RESEARCH

Lyamec L.L., Evseev A.V., Danilov A.I.

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

Objective. When conducting pharmacological research, there is a need to build mathematical models of pharmacokinetic dependencies. Such models allow us to formally describe and explain the phenomena

and processes under study. The purpose of this study was to develop a method for mathematical description of experimental pharmacokinetic dependencies. The research is relevant and has practical significance. It shows the possibility of using mathematical models in the study of pharmacokinetic dependencies.

Methods. For the study, a sample statistical population is formed, which consists of observation units with a certain set of features. To obtain primary statistical data, planned experiments are carried out. In each experiment, after the administration of a medicinal substance, its concentration in blood plasma is measured for each observation unit at fixed points in time. As a result, an empirical pharmacokinetic dependence is recorded. The averaged pharmacokinetic dependence is calculated on the set of empirical dependences. Averaging is carried out using the structural mean – the median, which is a stable (robust) estimate of the central trend. In this study, the Kotelnikov interpolation polynomial was used as a mathematical model for the mathematical description of the averaged pharmacokinetic dependence. To automate the calculations and present the results, a non-commercial version of the Maple computer mathematics system was used, available at <https://www.maplesoft.com>.

Results. A method for the mathematical description of the averaged experimental pharmacokinetic dependences based on the Kotelnikov interpolation polynomial has been developed. The proposed mathematical model makes it possible to formally describe the experimental pharmacokinetic dependences, calculate their characteristics, draw well-founded conclusions about the bioequivalence of the studied drugs and preparations, and conduct a comparative analysis of pharmacokinetic curves. Computational actions are automated with the help of computer mathematics, which can significantly reduce time costs, as well as make calculations and their results clear.

Conclusion. The developed method for the mathematical description of experimental pharmacokinetic dependences shows the possibility of practical use of the Kotelnikov interpolation polynomial in pharmacological research. The results of the study may be of interest to researchers carrying out research in the field of pharmacology, evidence-based medicine and using statistical methods for analyzing experimental data in their work.

Keywords: one-factor experiment, pharmacological effect, pharmacokinetic curve, statistical analysis, mathematical model, interpolation, Kotelnikov interpolation polynomial

Введение

При исследовании воздействия лекарственных препаратов и веществ на живой организм, определенный практический и научный интерес представляет изучение процесса изменения концентрации вещества в плазме крови с течением времени [4]. В общем случае после введения лекарства в организм его концентрация в крови сначала возрастает от нуля до некоторого максимального значения главным образом по причине его абсорбции. Затем, концентрация постепенно снижается до исходного уровня в результате процессов распределения и элиминации. Зависимость изменения концентрации вещества в плазме крови с течением времени, выявленная в результате эксперимента, может быть представлена в табличном виде или графиком, который также называется фармакокинетической кривой [1]. Для типичной фармакокинетической кривой можно выделить два основных участка: участок возрастания концентрации от нулевого или исходного значения до максимального уровня и участок убывания концентрации от максимального уровня до исходного. Характер изменения концентрации на указанных участках, а, следовательно, и вся форма фармакокинетической кривой зависит от путей введения лекарственного вещества в организм. Математическое описание фармакокинетической кривой имеет важное практическое значение [6]. Математические модели фармакокинетических зависимостей, построенные на основании эмпирических данных, позволяют определить основные параметры этих зависимостей, такие, как максимально достигаемая концентрация, время достижения максимальной концентрации, время полувыведения, площадь под фармакокинетической кривой, значение производной (скорости изменения) в каждой точке фармакокинетической кривой. Формальное описание эмпирических зависимостей позволяет обоснованно судить о фармакокинетической биоэквивалентности исследуемых лекарственных средств.

В данной работе предполагается, что в результате спланированных фармакологических экспериментов, проводимых в одинаковых условиях, получены первичные экспериментальные данные об изменении концентрации лекарственного вещества в плазме крови в течение заданного времени наблюдения T . Объем исследуемой выборочной совокупности соответствует объему малой выборки ($N < 30$). Статистическое усреднение первичных экспериментальных данных

позволяет вычислить значения для построения усредненной фармакокинетической зависимости. Эта эмпирическая зависимость является объектом, для которой с использованием метода интерполяции разрабатывается математическая модель. В качестве математической модели в данном исследовании использовался полином Котельникова [3]. Применение этого интерполяционного полинома обычно связано с математическим описанием дискретных сигналов. Для автоматизации вычислений применялась бесплатная версия системы компьютерной математики Maple, доступная на сайте <https://www.maplesoft.com>. Полученная в результате исследования математическая модель является формальной основой для описания, объяснения, сравнения и предсказания процессов, вызванных фармакологическим воздействием.

Методика

Для проведения спланированных фармакологических исследований формируется выборочная статистическая совокупность (выборка). Включение единиц наблюдения в выборку осуществляется на основании их соответствия определенному множеству признаков. Множество признаков включения формируется на основании целей и задач исследования. По совокупности ряда объективных причин при проведении фармакологических исследований сложно обеспечить большой объем выборочной совокупности, поэтому рассматривается случай анализа малой выборки, объем которой N не превосходит 30 единиц наблюдения, т.е. $N \leq 30$. Каждой единице наблюдения в строго соблюдаемых экспериментальных условиях и определенным путем вводится лекарственное вещество или препарат.

В течение заданного времени наблюдения T происходит измерение концентрации вещества в плазме крови. За время наблюдения T производится k измерений в дискретные моменты времени t_j , $0 \leq j \leq k-1$, где t_0 – время первого измерения. Дискретные отсчеты t_j следуют друг за другом через интервал времени $\Delta = t_{j+1} - t_j$, $0 \leq j \leq k-1$. Число интервалов равно $k-1$. Время каждого последующего измерения связано со временем предыдущего выражением $t_{j+1} = t_j + \Delta$, $0 \leq j \leq k-1$. Результаты измерений представляются упорядоченными двойками (t_j, C_j) , $0 \leq j \leq k-1$, где C_j – значение концентрации, измеренное в момент времени t_j . Для каждой единицы наблюдения по точкам с координатами (t_j, C_j) , $0 \leq j \leq k-1$ строится экспериментальная фармакокинетическая зависимость $C_i(t)$, где i – номер единицы наблюдения, $1 \leq i \leq N$. Эта зависимость заранее неизвестна и представляет собой реализацию случайного процесса. Дискретные моменты времени t_j , $0 \leq j \leq k-1$ являются временными сечениями случайного процесса. В результате исследования всех единиц наблюдения формируется ансамбль реализаций фармакокинетических зависимостей $C_1(t), C_2(t), C_3(t), \dots, C_N(t)$. На основании этого ансамбля производится статистическое усреднение для заданных временных сечений. Усреднение производится следующим образом. После исследования выборки в каждом временном сечении t_j , $0 \leq j \leq k-1$ имеется N измерений: $C_{1j}, C_{2j}, C_{3j}, \dots, C_{Nj}$. В целях количественной оценки центральной тенденции в каждом временном сечении t_j вычисляется структурное среднее значение – медиана, которая в условиях малой выборки является более устойчивой (робастной) оценкой по сравнению со средним арифметическим значением. Выборочная медиана во временном сечении t_j обозначается M_j . В случае, если N нечетное, то медиана концентрации для временного сечения t_j вычисляется по формуле: $M_j = C_{ij}$, где нижний индекс $i = \frac{N+1}{2}$ определяет порядковый номер значения концентрации C_i , $1 \leq i \leq N$ в ранжированном ряду для временного сечения t_j , а нижний индекс j – номер временного сечения, $0 \leq j \leq k-1$. При

четном значении N медиана вычисляется по формуле $M_j = \frac{C_{ij} + C_{i+1j}}{2}$, $i = \frac{N}{2}$, $0 \leq j \leq k-1$. При вычислении медианы индекс i определяет порядковый номер значения концентрации в ранжированном ряду, построенного от меньшего значения к большему. Результаты измерений и статистического усреднения удобно представить в следующем виде (табл. 1).

Таблица 1. Результаты выборочного исследования и статистического усреднения

Номер ранжированного измерения	Фиксированные моменты времени (временные сечения)				
	$t_j, 0 \leq j \leq k-1$				
	t_0	t_1	t_2	t_j	t_{k-1}
1	C_{10}	C_{11}	C_{12}	C_{1j}	C_{1k-1}
2	C_{20}	C_{21}	C_{22}	C_{2j}	C_{2k-1}
i	C_{i0}	C_{i1}	C_{i2}	C_{ij}	C_{ik-1}
N	C_{N0}	C_{N1}	C_{N2}	C_{Nj}	C_{Nk-1}
Центральные тенденции (медианы) M_j во временных сечениях t_j	M_0	M_1	M_2	M_j	M_{k-1}

В результате статистического усреднения фармакокинетическая зависимость $M(t)$ строится по точкам с координатами (t_j, M_j) , $0 \leq j \leq k-1$, где M_j – медиана, вычисленная для временного сечения t_j . Множество точек (t_j, M_j) , $0 \leq j \leq k-1$, содержит исходные данные для интерполяции усредненной фармакокинетической зависимости полиномом Котельникова. Формальная запись полинома имеет вид: $C(t) = \sum_{j=0}^{k-1} M_j \frac{\sin(2\pi f(t-j\Delta))}{2\pi f(t-j\Delta)}$. В данном выражении функция времени $C(t)$ является математической моделью усредненной фармакокинетической зависимости $M(t)$. В данном математическом выражении: M_j – известные медианы концентрации во временных сечениях t_j ; j – коэффициент, являющийся номером временных сечений, т.е. $0 \leq j \leq k-1$;

$\Delta = \frac{T}{k-1}$ – временной интервал между дискретными моментами времени. Для практического

применения математической модели параметр f следует вычислять по формуле $f = \frac{1}{2\Delta}$.

Полином $C(t) = \sum_{j=0}^{k-1} M_j \frac{\sin(2\pi f(t-j\Delta))}{2\pi f(t-j\Delta)}$ с известными значениями указанных выше параметров является непрерывной на интервале наблюдения от 0 до T функцией времени, значения которой в дискретные моменты времени t_j точно совпадают с усредненными при помощи медианы значениями концентрации M_j , $0 \leq j \leq k-1$.

Данный полином можно интегрировать и дифференцировать с целью вычисления интегральной и дифференциальной фармакокинетической зависимости. Также он позволяет совершать вычисления, необходимые для определения практически важных фармакокинетических параметров, на основании которых можно обоснованно судить о фармакокинетической биоэквивалентности исследуемых лекарственных средств.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного исследования разработан порядок действий для построения математического описания усредненной фармакокинетической зависимости на основе

интерполяционного полинома Котельникова [2, 3]. Действия, необходимые для построения математической модели удобно представить последовательными этапами. На первом этапе в соответствии с целями и задачами фармакологического исследования определяется множество признаков включения единиц наблюдения в выборочную совокупность и производится формирование этой совокупности. Признаки включения предназначены для обеспечения однородности исследуемой выборочной совокупности.

На втором этапе проводится фармакологическое исследование каждой единицы наблюдения из сформированной выборки. В соответствии с вышеизложенной методикой в дискретные моменты времени $t_j, 0 \leq j \leq k-1$ на интервале наблюдения от 0 до T производятся измерения концентрации лекарственного вещества или препарата в плазме крови. Для исследованных единиц наблюдения результаты измерений представляются в табличном и графическом виде. Зависимость концентрации от времени, построенная для каждой единицы наблюдения, рассматривается как реализация случайного процесса. На основании множества реализаций (ансамбля реализаций), полученных для исследуемой выборки, производится статистическое усреднение для дискретных временных сечений. Усреднение производится с помощью медианы (структурного среднего), которая в отличие от среднего арифметического в условиях анализа малой выборки является более устойчивой или робастной оценкой типичного уровня случайной величины.

В результате усреднения определяются медианы концентраций M_j для дискретных моментов времени $t_j, 0 \leq j \leq k-1$. Первичные измерения и медианы в исследуемых временных сечениях удобно представить в табличной форме (табл. 1). Множество точек $(t_j, M_j), 0 \leq j \leq k-1$ позволяет построить график усредненной фармакокинетической зависимости $M(t)$. На третьем этапе производится интерполяция усредненной фармакокинетической зависимости $M(t)$

интерполяционным полиномом Котельникова
$$C(t) = \sum_{j=0}^{k-1} M_j \frac{\sin(2\pi f(t-j\Delta))}{2\pi f(t-j\Delta)}$$
. Для этого

производится вычисление параметров полинома: $\Delta = \frac{T}{k-1}$ и $f = \frac{1}{2\Delta}$.

Полученная функция $C(t)$ является математическим описанием усредненной фармакокинетической зависимости $M(t)$. Результаты интерполяции целесообразно представить графически. Для этого можно использовать, например, доступную на сайте <https://www.maplesoft.com>, бесплатную версию системы компьютерной математики Maple. В исследуемых временных сечениях $t_j, 0 \leq j \leq k-1$ значения интерполяционного полинома Котельникова $C(t)$ абсолютно точно совпадают с медианами $M_j, 0 \leq j \leq k-1$, по которым строится усредненная фармакокинетическая кривая. Кроме того, данный полином дает хорошее сглаживание эмпирической зависимости в интервалах между временными сечениями. Очевидными достоинствами предложенного математического описания экспериментальных фармакокинетических зависимостей являются простота вычислений и достаточно высокая точность.

Практический пример. Рассмотрим практический пример применения интерполяционного полинома Котельникова для математического описания экспериментальной фармакокинетической зависимости. Будем предполагать, что в результате исследования выборочной совокупности получены первичные экспериментальные данные. Исследуемая выборка является малой и включает в себя нечетное число единиц наблюдения. Объем выборочной совокупности составляет $N = 5$. Экспериментальная фармакокинетическая зависимость в каждом проводимом над единицей наблюдения эксперименте регистрировалась на временном интервале от 0 до T . В соответствии с планом эксперимента на этом интервале предусмотрено $k = 11$ измерений.

Измерения концентрации лекарственного вещества в плазме крови произведены через одинаковые временные интервалы $\Delta = \frac{T}{k-1}$. Число интервалов равно $k-1=10$. Пример носит отвлеченный характер. Поэтому используемые для вычислений значения являются нормированными и принадлежат интервалу от 0 до 1. Для нормировки экспериментальных значений концентрации

использовалось линейное преобразование $\tilde{C}_{ij} = \frac{C_{ij} - C_{\min}}{C_{\max} - C_{\min}}$, где \tilde{C}_{ij} – вычисляемое нормированное

значение; C_{ij} – экспериментальное значение, подвергаемое нормировке; C_{\min} и C_{\max} – соответственно минимальное и максимальное экспериментальные значения, зафиксированные в выборочном исследовании. При $C_{\min} = 0$ выражение для нормирования имеет вид: $\tilde{C}_{ij} = \frac{C_{ij}}{C_{\max}}$

Аналогичным образом нормируются дискретные значения времени \tilde{t}_j на интервале наблюдения от 0 до T : $\tilde{t}_j = \frac{t_j - t_{\min}}{t_{\max} - t_{\min}}$. При $t_{\min} = 0$ и $t_{\max} = T$ нормированные значения вычисляются по формуле: $\tilde{t}_j = \frac{t_j}{T}$. Нормированные значения временных отсчетов \tilde{t}_j , нормированные значения концентрации \tilde{C}_{ij} и результаты их статистического усреднения M_j представлены ниже в табл. 2.

Таблица 2. Исходные данные для интерполяции

Номер Ранжирован- ного измерения $1 \leq i \leq 5$	Нормированные моменты времени (временные сечения) $\tilde{t}_j, 0 \leq j \leq 10$										
	\tilde{t}_0 0	\tilde{t}_1 0,1	\tilde{t}_2 0,2	\tilde{t}_3 0,3	\tilde{t}_4 0,4	\tilde{t}_5 0,5	\tilde{t}_6 0,6	\tilde{t}_7 0,7	\tilde{t}_8 0,8	\tilde{t}_9 0,9	\tilde{t}_{10} 1,0
1	0	0,44	0,89	0,75	0,52	0,29	0,21	0,11	0,08	0,03	0,00
2	0	0,45	0,92	0,76	0,53	0,30	0,22	0,12	0,08	0,04	0,01
3	0	0,48	0,94	0,78	0,56	0,31	0,24	0,13	0,09	0,05	0,01
4	0	0,49	0,95	0,79	0,57	0,33	0,26	0,15	0,10	0,05	0,01
5	0	0,50	0,96	0,81	0,58	0,34	0,27	0,18	0,12	0,07	0,02
Медианы M_j во временных сечениях \tilde{t}_j	M_0 0	M_1 0,48	M_2 0,94	M_3 0,78	M_4 0,56	M_5 0,31	M_6 0,24	M_7 0,13	M_8 0,09	M_9 0,05	M_{10} 0,01

В таблице 2 для удобства усреднения и вычисления медианы в каждом временном сечении нормированные значения концентрации проранжированы и пронумерованы от меньшего значения к большему при помощи индекса $1 \leq i \leq 5$.

Так как объем выборки нечетный $N = 5$, то медианой является третье значение в ранжированном ряду, $i = \frac{N+1}{2} = \frac{6}{2} = 3$. Усредненная фармакокинетическая зависимость $M(t)$, построенная по точкам (\tilde{t}_j, M_j) , $0 \leq j \leq 10$, показана на рис. 1. Вычисление параметров полинома Котельникова

производится по следующим формулам: $\Delta = \frac{T}{k-1} = \frac{1}{11-1} = 0,1$; $f = \frac{1}{2\Delta} = \frac{1}{2 \cdot 0,1} = 5$. В результате

математическое выражение для этого полинома принимает следующий вид:

$$C(t) = \sum_{j=0}^{k-1} M_j \frac{\sin(2\pi f(t-j\Delta))}{2\pi f(t-j\Delta)} = \sum_{j=0}^{10} M_j \frac{\sin(10\pi(t-0,1j))}{10\pi(t-0,1j)}$$

представляет собой сумму функций $F_j = M_j \frac{\sin(10\pi(t-0,1j))}{10\pi(t-0,1j)}$, где индекс j принимает целые

значения из интервала $0 \leq j \leq 10$. Графики функций F_j представлены на рис. 2.

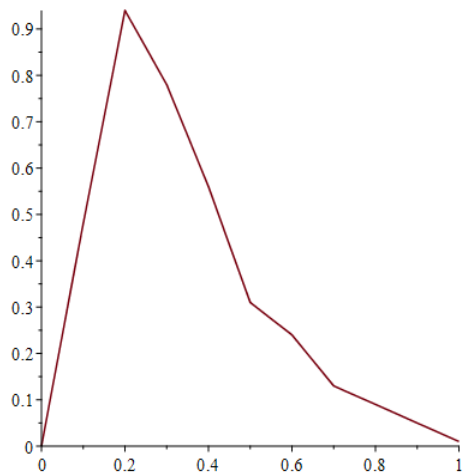


Рис. 1. График усредненной зависимости $M(t)$, построенной по точкам (t_j, M_j) $0 \leq j \leq 10$

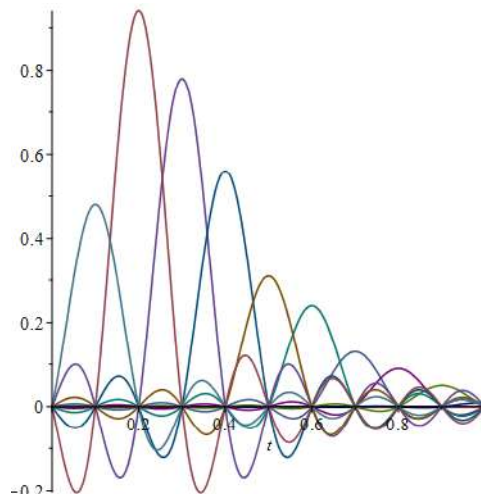


Рис. 2. Графики функций F_j , $0 \leq j \leq 10$, входящих в полином Котельникова

Алгебраическое суммирование значений функций, входящих в интерполяционный полином Котельникова, позволяет получить на интервале наблюдения график функции $C(t)$, который является математической моделью усредненной фармакокинетической зависимости $M(t)$. Для проведения вычислений и построения графиков функций в данном примере использовалась система компьютерной математики Maple (<https://www.maplesoft.com>). График функции $C(t)$ и совмещенные графики функций $M(t)$ и $C(t)$ показаны соответственно на рис. 3 и 4.

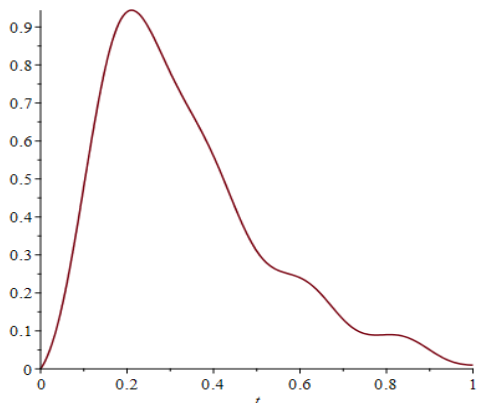


Рис. 3. График интерполяционного полинома Котельникова $C(t)$

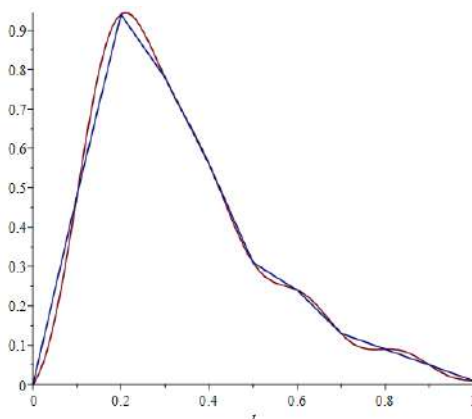


Рис. 4. Графики зависимости $M(t)$ (ломаная линия) и полинома Котельникова $C(t)$ (плавная кривая линия)

Графики представленные на рис. 4 позволяют сделать вывод о том, что значения полинома Котельникова в узлах интерполяции (временных сечениях) абсолютно точно совпадают с медианами M_j , $0 \leq j \leq k - 1$, по которым строится усредненная фармакокинетическая кривая $M(t)$. Очевидно, что интерполяционный полином дает хорошее сглаживание эмпирической зависимости в интервалах между временными сечениями [3]. Приведенный пример показывает достоинства предложенного математического описания, которое, прежде всего, проявляется в простоте вычислений параметров интерполяционного полинома Котельникова. Кроме этого следует отметить достаточно высокую точность представления усредненной фармакокинетической зависимости, что имеет важное практическое значение [5].

Заключение

В результате проведенного теоретического исследования разработан способ математического описания экспериментальных фармакокинетических зависимостей. В работе представлен порядок проведения выборочного статистического исследования, направленного на получение первичных статистических данных. Также описаны вычислительные действия для построения усредненной фармакокинетической зависимости. В основу математического описания усредненной фармакокинетической зависимости положен интерполяционный полином Котельникова. На практическом примере показано применение данной математической модели для нормированных данных. Вычислительные операции для графического представления результатов интерполяции автоматизированы при помощи системы компьютерной математики Maple. Результаты исследования могут представлять практический интерес для научных работников, изучающих фармакокинетические зависимости при помощи математических методов.

Литература (references)

1. Белолипецкая В.Г., Суханов Я.В. Фармакокинетические исследования и практическая медицина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2005. – Т.1(2). – С. 43-47. [Belolipetskaya V.G., Sukhanov Y.V. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii*. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. – 2005. – V.1(2). – P. 43-47. (in Russian)]
2. Блинников А.А., Бойков В.И. Использование полиномов Котельникова в задаче аппроксимации модели термодинамического объекта // Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики. – 2007. – №38. – 294-302. [Blinnikov A.A., Bojkov V.I. *Nauchno-tehnicheskij vestnik informacionnyh tehnologij, mehaniki i optiki*. Scientific and technical Bulletin of information technologies, mechanics and optics. – 2007. – N38. – P. 294-302. (in Russian)]
3. Душин В.К. Теоретические основы информационных процессов и систем. 5-е изд. – М.: Дашков и К°, 2018. – 348 с. [Dushin V.K. *Teoreticheskie osnovy informacionnyh processov i sistem*. 5-e izd. Theoretical foundations of information processes and systems. 5th ed. – Moscow: Dashkov & Co., 2018. – 348 p. (in Russian)]
4. Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В., Сергеева С.А., Каркищенко В.Н. Фармакокинетика. – Ростов-на-Дону, «Феникс», 2001. – 384 с. [Karkishhenko N.N., Horon'ko V.V., Sergeeva S.A., Karkishhenko V.N. *Farmakokinetika*. Pharmacokinetics. – Rostov-on-don, "Phoenix", 2001. - 384 p. (in Russian)]
5. Клиническая фармакокинетика / Под ред. В.Г. Кукеса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 434 с. [Kukes V.G. (Ed.) *Klinicheskaja farmakokinetika*. Clinical pharmacokinetics. – Moscow: GEOTAR-Media, 2009. – 434 p. (in Russian)]
6. Мирошниченко И.И. Основы фармакокинетики. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. – 185 с. [Miroshnichenko I.I. *Osnovy farmakokinetiki*. Fundamentals of pharmacokinetics. – Moscow: GEOTAR-Media, 2002. – 185 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, заведующий научно-исследовательским центром ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: hyroxia@yandex.ru

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

ОБЗОРЫ

УДК 611.379.018:612.375

03.03.01 Физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.9

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗВЕЗДЧАТЫХ КЛЕТОК ЭНДОКРИННЫХ ОСТРОВКОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ© **Можейко Л.А.***УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, 230009, ул. Горького, 80**Резюме*

Цель. Дать анализ современных научных сведений о звездчатых клетках островков и их роли в работе эндокринного аппарата поджелудочной железы.

Методика. Изучены и обобщены данные литературы отечественных и зарубежных авторов по этой тематике.

Результаты. Установлено, что звездчатые клетки располагаются во внеклеточном матриксе внутри островков и окружающей их соединительнотканной капсуле. Соответственно их функциональному состоянию различают покоящийся и активированный фенотип этих клеток. Их морфофункциональная характеристика сходна, но не идентична звездчатым клеткам экзокринной паренхимы. Определены генетические, морфологические и фенотипические отличия звездчатых клеток островков и экзокринной ткани. Показано, что в патологических условиях под влиянием активирующих факторов усиливается фиброгенез островковых звездчатых клеток, что сопровождается уменьшением количества β -клеток и нарушением их функции.

Заключение. Паракринная и аутокринная стимуляция островковых звездчатых клеток при таких заболеваниях поджелудочной железы, как сахарный диабет 2 типа, на поздней стадии заболевания может способствовать островковому фиброзу и дисфункции эндокринных клеток.

Ключевые слова: звездчатые клетки, поджелудочная железа, эндокринные островки

MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL CHARACTERIZATION OF STELLATE CELLS IN THE ENDOCRINE ISLETS OF THE PANCREAS

Mozheiko L.A.

*Grodno State Medical University, 80, Gor'kogo St., 230009, Grodno, Republic of Belarus**Abstract*

Objective. The aim is to analyze the current scientific data on the stellate cells of islets and their role in the endocrine system of the pancreas.

Methods. The literature data of domestic and foreign authors on this subject was studied and summarized.

Results. It was found that stellate cells are located in the extracellular matrix inside the islets and the surrounding connective tissue capsule. According to their functional state, the resting and activated phenotype of these cells are distinguished. Their morphofunctional characteristics are similar, but not identical to the stellate cells of the exocrine parenchyma. Genetic, morphological and phenotypic differences between stellate cells of islets and exocrine tissue were determined. It is shown that in pathological conditions under the influence of activating factors, fibrogenesis of islet stellate cells increases, which is accompanied by a decrease in the number of β -cells and a violation of their function.

Conclusions. Paracrine and autocrine stimulation of islet stellate cells in pancreatic diseases such as type 2 diabetes at a late stage of the disease can contribute to islet fibrosis and endocrine cell dysfunction.

Keywords: stellate cells, pancreas, endocrine islands

Введение

Звездчатые клетки, подобные гепатическим, обнаружены в поджелудочной железе в 80-х годах прошлого столетия [20]. Их способность в патологических условиях изменять цитофункциональный статус и усиливать синтез и аккумуляцию белков внеклеточного матрикса является предметом изучения многих исследовательских групп различных лабораторий мира [1, 9]. Усиление фиброза связывается, прежде всего, с прогрессированием таких заболеваний поджелудочной железы, как хронический панкреатит и аденокарцинома.

Однако работы последних лет показали важную роль панкреатических звездчатых клеток не только в функционировании экзокринной, но и эндокринной паренхимы железы [16, 26]. Предполагается участие активированных звездчатых клеток в фиброзе островков и дисфункции β -клеток при сахарном диабете 2 типа. Область этих исследований очень актуальна и имеет значительный потенциал для разработки новых методик лечения [22].

Цель исследования заключается в анализе современных литературных сведений о звездчатых клетках панкреатических островков и их роли в работе эндокринного аппарата поджелудочной железы.

Сравнительный анализ звездчатых клеток экзокринной и эндокринной части поджелудочной железы

На начальном этапе изучения звездчатые клетки с длинными отростками были идентифицированы вокруг ацинусов, небольших протоков и кровеносных сосудов только в экзокринной соединительной ткани поджелудочной железы [2, 3, 20]. В последующем подобные клетки с экспрессией гладкомышечного актина (α SMA) и матрикс-продуцирующей активностью были замечены также в соединительной ткани периаинсулярных и интраинсулярных областей поджелудочной железы животных с моделируемым сахарным диабетом 2 типа и пациентов с этим заболеванием [8, 15]. M. Zha и коллегам, используя коллагеназу, удалось изолировать и идентифицировать популяцию фиброгенетических звездчатых клеток из островков крыс [27]. Эти клетки экспрессировали биомаркеры классических панкреатических звездчатых клеток экзокринной ткани, но не были полностью им идентичны. Они получили название «островковые звездчатые клетки» (ISC) [17, 27]. При сравнительном анализе выявилось, что в них содержится меньше витамин А-депонирующих липидных капель и *in vitro* быстрее происходит процесс активации и трансформации в α SMA-позитивные клетки, чем в звездчатых клетках экзокринной части органа. Кроме того, островковые звездчатые клетки обладали более низкой скоростью пролиферации и миграции. Результаты детального иммуногистохимического изучения звездчатых клеток эндокринных островков нормальной поджелудочной железы мышей *in vivo* и изолированных и культивируемых звездчатых клеток *in vitro*, а также исследования изолированных островков из панкреатической ткани человека подтвердили данные, полученные в предыдущих работах [26, 28]. Звездчатые клетки обнаруживались не только в междольковой и внутридольковой соединительной ткани экзокринной паренхимы, но и во внеклеточном матриксе внутри островков и окружающей их соединительнотканной капсуле. Они также, как у крыс, обладали схожей, но не идентичной морфологической и фенотипической характеристикой, отличаясь в островках более низкой миграционной и пролиферативной активностью, однако более быстрой способностью к трансдифференцировке.

На основании данных анализа звездчатых клеток поджелудочной железы человека, проведенного с помощью современных транскриптомных технологий, позволяющих работать с единичными клетками (*single-cells*), предлагается рассматривать островковые звездчатые клетки как подгруппу или субпопуляцию классических панкреатических звездчатых клеток [14, 25]. Аналогично последним, они могут быть разделены на два вида, соответственно фенотипу: покоящиеся и активированные (рис.).

Покоящиеся островковые звездчатые клетки содержат липидные включения, депонирующие ретиноиды в виде пальмитат ретиниловых цитозольных капель. В физиологических условиях эксперимента они синтезируют компоненты внеклеточного матрикса для поддержания тканевого гомеостаза и нормального функционирования эндокринных островков. Иммуногистохимическими методами в них выявляется экспрессия глиального фибриллярного кислого белка (GAFP), десмина, нестина и виментина. Под влиянием различных стимулирующих веществ происходит трансформация покоящихся клеток в миофибробластоподобные (активированный фенотип). Активированные звездчатые клетки специфически экспрессируют α -гладкомышечный актин, который может считаться маркером трансдифференцировки. Они усиливают пролиферацию и генерацию синтеза компонентов экстрацеллюлярного матрикса

(ЕСМ), в том числе коллагена, фибронектина, ламинина и других белков, что сопровождается исчезновением витамин А-содержащих липидных капель [14, 15].

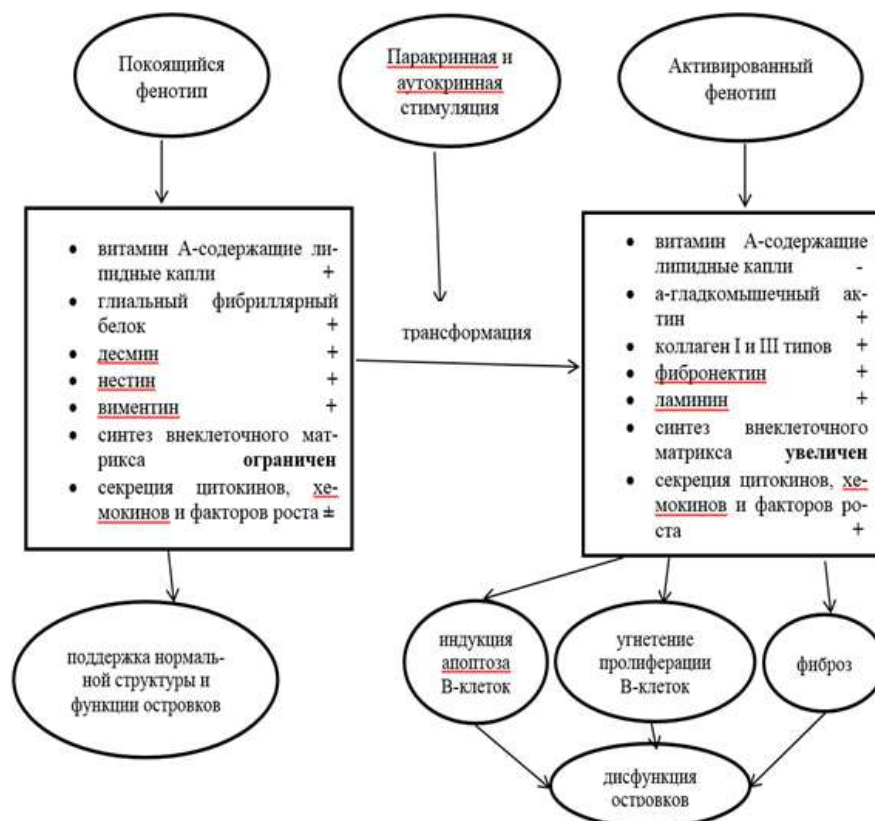


Рис. 1. Характеристика звездчатых клеток эндокринных островков поджелудочной железы

В последнее время для сравнения биологических характеристик звездчатых панкреатических клеток экзокринной ткани и островковых звездчатых клеток, дальнейшего уточнения различий между ними и лучшего понимания функциональной значимости произведен полногеномный секвенирующий анализ этих клеток [19]. Идентифицированы 32 различно экспрессируемых гена, причем установлено, что экспрессия гена коллагена типа 11a1(COL11A1) в островковых звездчатых клетках крыс в 3 раза выше, чем в экзокринной популяции звездчатых клеток. По мнению авторов, это может быть ключевым фактором, от которого зависит отличие патофизиологии островковых звездчатых клеток. Представленные различия транскриптом звездчатых клеток экзокринной и эндокринной частей поджелудочной железы подтвердили на генетическом уровне ранее высказанное мнение, что указанные клетки морфологически и фенотипически схожи, но не идентичны. В работе показано, что звездчатые клетки островков содержат меньше витамин А-депонирующих липидных капель и, возможно, поэтому *in vitro* быстрее их теряют и активируются, чем остальные. Активированные клетки экспрессируют значительное количество α-SMA и компонентов внеклеточного матрикса, что может привести к фиброзу островков, особенно в условиях диабета.

Роль звездчатых клеток в фиброзе эндокринных островков

Изучению роли звездчатых клеток в процессе образования компонентов экстрацеллюлярного матрикса экзокринной части поджелудочной железы в физиологических, а особенно, в патологических условиях посвящено значительное количество исследований [1, 4, 9]. Можно считать доказанным участие их как эффекторных клеток в фиброзных изменениях при таких заболеваниях как хронический панкреатит и аденокарцинома [1, 9]. Фиброгенетическая функция островковых звездчатых клеток, которые являются наиболее значительным источником белков экстрацеллюлярного матрикса островков, изучена меньше.

Первоначально внимание на фиброзные изменения в эндокринных островках обратили при исследовании моделируемого сахарного диабета 2 типа у лабораторных животных и у пациентов с этим заболеванием [10, 12]. Причем, был замечен интересный факт, свидетельствующий, что

наиболее выраженные фиброзные изменения при сахарном диабете 2 типа носят ограниченный характер и наблюдаются только в эндокринных островках без значительного увеличения соединительной ткани в экзокринной паренхиме, в отличие от хронического панкреатита [7]. Это убеждает, что фиброз островков при диабете связан с вовлечением сигнальных путей, отличающихся от экзокринных панкреатических заболеваний [6]. Предположительно при развитии воспалительной реакции активация островковых звездчатых клеток может быть вызвана паракринным путем, локально продуцируемыми цитокинами макрофагов/лимфоцитов, или аутокринно своими же цитокинами [7, 26]. В результате пролиферация и секреторная способность звездчатых клеток значительно увеличивается, сопровождаясь островковым фиброзом. Отмечается, что при медикаментозной инактивации звездчатых клеток параллельно уменьшался фиброз островков [19].

В ряде работ, посвященных изучению механизма фиброгенеза, обсуждается возможное участие в этом процессе ренин-ангиотензиновой системы (RAS) и ангиотензин II сигнального пути (Ang II). Для этой цели звездчатые клетки взрослых крыс изолировали и культивировали в гипергликемических условиях [13]. В результате их пролиферация при высокой концентрации глюкозы увеличивалась в 4 раза по сравнению с условиями низкой её концентрации. При этом отмечалось увеличение уровня Ang II и подъем экспрессии трансформирующего фактора роста бета (TGF- β). Затем заметно увеличивалась экспрессия соединительнотканного фактора роста (CTGF) и коллагеновых белков IV типа. На основании этих результатов исследователи пришли к заключению, что Ang II, индуцируемый высоким уровнем глюкозы, может стимулировать синтез TGF- β , который в последующем приводит к увеличению синтеза белков экстрацеллюлярного матрикса.

Остается вопрос, почему у пациентов при сахарном диабете 2 типа и моделируемой гипергликемии у крыс фиброз ограничивается, главным образом, эндокринными островками. Одно из возможных объяснений основывается на том, что звездчатые клетки могут быть подвержены воздействию не только гипергликемии, но и локальной гиперинсулинемии. Для доказательства этой гипотезы изолированные звездчатые клетки стимулировали отдельно глюкозой и инсулином, а также вместе двумя этими стимуляторами [11]. Результаты показали, что гипергликемия и гиперинсулинемия являются двумя решающими митогенными факторами, которые активируют звездчатые клетки и их пролиферацию, вызывая фиброз эндокринных островков. Предлагаются два независимых пути индукции пролиферации звездчатых клеток: путь через внеклеточную сигнально-регулирующую киназу (ERK) и путь через ангиотензин II (Ang II). Таким образом, активация звездчатых клеток и фиброз островков при сахарном диабете 2 типа представляется следующим образом [24]. Высокий уровень глюкозы, инсулина, ангиотензина II и провоспалительных цитокинов вызывают активацию звездчатых клеток. Глюкоза и инсулин независимо повышают активацию ERK и увеличивают экспрессию соединительнотканного фактора роста. Высокая концентрация глюкозы стимулирует продукцию Ang II и экспрессию рецепторов ангиотензин II типа 1, которые связываются с Ang II и активируют трансформирующий фактор роста бета – TGF- β .

В конечном итоге оба пути приводят к продукции TGF- β 1 и экспрессии CTGF (важного посредника активности TGF- β 1). Эти активирующие агенты увеличивают секрецию коллагена I и IV типа, фибронектина и индуцируют пролиферацию звездчатых клеток, вызывая фиброз эндокринных островков [24].

Роль звездчатых клеток в функционировании эндокринных островков

Хорошо известно, что прогрессирующий фиброз, как патогенетический процесс, ведет к нарушению структуры и функции любого органа. Допускается, что дезорганизация островков в результате прогрессирующего фиброза может быть одним из важных механизмов дисфункций и потери массы эндокринных клеток [12]. Для характеристики функциональных взаимоотношений между звездчатыми и эндокринными клетками G. Zang с сотрудниками [26] изучали островки нормальной поджелудочной железы и островки, трансплантированные под почечную капсулу мышей *in vivo*, а также культуру изолированных звездчатых клеток *in vitro*. После нескольких дней в культуре панкреатические звездчатые клетки становились функционально активными, что выражалось в исчезновении витамин А-депонирующих липидных капель и появлении морфологических и иммуногистохимических признаков, характерных для миофибробластоподобных клеток (т.е. активированного фенотипа звездчатых клеток). Установлена продукция или цитокинов, которые оказывали прямое влияние на β -клетки. Отростки островковых звездчатых клеток контактируют с соседними эндокринными клетками, что способствует межклеточному транспорту растворимых медиаторов и цитокинов [17, 28]. В совместной культуре β -клеток и активированных звездчатых клеток показано увеличение апоптоза β -клеток,

уменьшение скорости их пролиферации с параллельным освобождением инсулина как на базальном, так и стимулированном глюкозой уровне. Не исключается, что дополнительные механизмы при прогрессирующем фиброзе островков могут способствовать истощению β -клеток, вовлекая звездчатые клетки в патогенез сахарного диабета 2 типа. Отмечено, что звездчатые клетки, изолированные из фибротических островков крыс, оказывая прямое воздействие на пролиферацию и жизнеспособность островковых β -клеток, повреждают их эндокринные функции [17, 29].

В условиях диабета увеличивается потенциал активации звездчатых клеток, что сопровождается снижением нормального функционирования β -клеток и/или их жизнеспособности не только у экспериментальных животных, но и на поздней стадии развития заболевания у пациентов [15, 21]. Активация сопровождается быстрым ростом и пролиферацией звездчатых клеток, экспансией митохондрий и эндоплазматической сети, значительными метаболическими изменениями в связи с потребностями усиления синтетических и энергетических процессов [23]. Эндоплазматический стресс участвует в фенотипической трансформации покоящихся звездчатых клеток. Усиление белкового синтеза влечет за собой устойчивый митохондриальный стресс. В то же время, метаболическое стресс-индуцируемое репрограммирование звездчатых клеток оказывает влияние на функции соседних эндокринных клеток.

Применение антифибротических средств у крыс в культуре с высоким содержанием глюкозы уменьшало пролиферативную способность, синтез коллагена, экспрессию фибронектина и продукцию провоспалительных цитокинов островковыми звездчатыми клетками [13, 16, 26]. Предполагается, что возвращение активированных звездчатых клеток в их покоящееся состояние и поддержание этого состояния является решающим для сохранения функции панкреатических эндокринных клеток [18]. Данные экспериментальных работ свидетельствуют, что блокирование активации островковых звездчатых клеток способствует восстановлению жизнеспособности островков и может быть эффективно для лечения сахарного диабета 2 типа. Однако необходимы дополнительные наблюдения, чтобы выяснить механизмы, которые поддерживают баланс между звездчатыми клетками и β -клетками островков [5, 30].

Заключение

Звездчатые клетки обнаруживаются не только в экзокринной, но и в эндокринной части поджелудочной железы. Они во многом схожи, но не идентичны. Современные методы исследования, в том числе транскриптомные технологии, позволили установить их генетические, морфологические и фенотипические отличия. При сахарном диабете 2 типа паракринно или аутокринно стимулированные звездчатые клетки островков активируются, что может привести на поздней стадии заболевания к развитию островкового фиброза, уменьшению количества β -клеток и их дисфункции.

Литература (references)

1. Apte M., Pirola R.C., Wilson J.S. Pancreatic stellate cell: physiologic role, role in fibrosis and cancer // *Current Opinion in Gastroenterology*. – 2015. – V.31, N5. – P. 416-423.
2. Apte M.V., Haber P.S., Applegate T.L. et al. Peri-acinar stellate shaped cells in rat pancreas: identification, isolation, and culture // *Gut*. – 1998. – V.43. – P. 128-133.
3. Bachem M.G., Schneider E., Groß H. et al. Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans // *Gastroenterology*. – 1998. – V.115, N2. – P. 421-432.
4. Bynigeri R.R., Jakkampudi A., Jangala R. Pancreatic stellate cell: Pandora's box for pancreatic disease biology // *World Journal of Gastroenterology*. – 2017. – V.23, N3. – P. 382-405.
5. Carmona R., Barreta S., Munoz-Chapuli R. Retinoids in stellate cells: development, repair and regeneration // *Journal of Developmental Biology*. – 2019. – V.7, N10. – P.1-14.
6. Cho J. H., Kim J. W., Shin J. A. et al. Beta-cell mass in people with type 2 diabetes // *Journal of diabetes investigation*. – 2011. – V.2. – P. 6-17.
7. Donath M.Y., Boni-Schnetzler M., Ellingsgaard H. et al. Islet inflammation impairs the pancreatic beta cell in type 2 diabetes // *Physiology (Bethesda)*. – 2009. – V.24. – P. 325-31.
8. Duester, G. Retinoic acid synthesis and signaling during early organogenesis // *Cell*. – 2008. – V. 134. – P. 921-931.
9. Ferdek P.E., Jakubowska M.A. Biology of pancreatic stellate cells – more than just pancreatic cancer // *PLugers Archiv*. – 2017. – V.469, N9. – P.1039-1050.

10. Homo-Delarche F., Calderari S., Irminger J.C. et al. Islet inflammation and fibrosis in a spontaneous model of type 2 diabetes, the GK rat // *Diabetes*. – 2006. – V.55. – P. 1625-1633.
11. Hong O.K., Lee S.H., Rhee M. et al. Hyperglycemia and hyperinsulinemia have additive effects on activation and proliferation of pancreatic stellate cells: possible explanation of islet-specific fibrosis in type 2 diabetes mellitus // *Journal Cell Biochemistry*. – 2007. – V.101. – P. 665-675.
12. Kim J.W., Ko S.H., Cho J.H. et al. Loss of beta-cells with fibrotic islet destruction in type 2 diabetes mellitus. *Frontiers in Bioscience*. – 2008. – V.13. – P. 6022-6033.
13. Ko S.H., Kwon H.S., Kim S.R., et al. Ramipril treatment suppresses islet fibrosis in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *Biochem Biophys Res Commun*. – 2004. – V.316. – P. 114-122.
14. Lawlor N., George J., Bolisetty M., et al. Single-cell transcriptomes identify human islet cell signatures and reveal cell-type-specific expression changes in type 2 diabetes // *Genome Research*. – 2017. – V.27, N2. – P. 208-222.
15. Lee E., Ryu G.R., Ko S.H. et al. Antioxidant treatment may protect pancreatic beta cells through the attenuation of islet fibrosis in an animal model of type 2 diabetes // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2011. – V. 414, N2. – P. 397-402.
16. Lee E., Ryu G.R., Ko Song S.H. et al. A role of pancreatic stellate cells in islet fibrosis and β -cell dysfunction in type 2 diabetes mellitus // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2017. – V.485, N2. – P. 328-334.
17. Li F.F., Chen B.J., Li W. et al. Islet stellate cells isolated from fibrotic islet of Goto-Kakizaki rats affect biological behavior of beta-cell // *Journal of Diabetes Research*. – 2016. – V.9. – P. 1-9.
18. Sarper M., Cortes E., Lieberthal T.J. et al. ATRA modulates mechanical activation of TGF-beta by pancreatic stellate cells // *Scientific Reports*. – 2016. – V.6. – P. 27639.
19. Wang X., Li W., Chen J., et al. A Transcriptional Sequencing Analysis of Islet Stellate Cell and Pancreatic Stellate Cell // *Journal of Diabetes Research*. – 2018. – P. 1-8.
20. Watari N., Hotta H.Y., Mabuchi Y. Morphological studies on a vitamin A-storing cell and its complex with macrophage observed in mouse pancreatic tissues following excess vitamin A administration // *Okajimas Folia Anatomica Japonica*. – 1982. – V.58. – P.837-858.
21. Xu W., Li W., Wang Y., et al. Regenerating islet-derived protein 1 inhibits the activation of islet stellate cells isolated from diabetic mice // *Oncotarget*. – 2015. – V.6, N35. – P. 37054-65.
22. Xue R., Jia K., Wang J. et al. A Rising Star in Pancreatic Diseases: Pancreatic Stellate Cells // *Frontiers in Physiology*. – 2018. – V.9. – P. 754.
23. Xue R., Yang J., Wu J. et al. Coenzyme Q10 inhibits the activation of pancreatic stellate cells through PI3K/AKT/mTOR signaling pathway // *Oncotarget*. – 2017. – V.8. – P. 92300-92311.
24. Yang Y., Kim Ji-Won, Park Heon-Seok et al. Pancreatic stellate cells in the islets as a novel target to preserve the pancreatic β -cell mass and function // *Journal of Diabetes Investigation*. – 2020. – P. 1-13.
25. Yin Z., Hu J.J., Yang L., et al. Single-cell analysis reveals a nestin(+) tendon stem/progenitor cell population with strong tenogenic potentiality // *Sci Advances*. – 2016. – V.2, N11, e1600874.
26. Zang G, Sandberg M, Carlsson PO, et al. Activated pancreatic stellate cells can impair pancreatic islet function in mice // *Uppsala Journal of Medical Sciences*. – 2015. – V.120, N3. – P. 169-80.
27. Zha M., Li F., Xu W. et al. Isolation and characterization of islet stellate cells in rat // *Islets*. – 2014. – V.6, N2, article e28701.
28. Zha M., Xu W., Jones P. M. et al. Isolation and characterization of human islet stellate cells // *Experimental Cell Research*. – 2016. – V.341. – P. 61-66.
29. Zhou Y., Li W., Zhou J. et al. Lipotoxicity reduces beta cell survival through islet stellate cell activation regulated by lipid metabolism-related molecules // *Experimental Cell Research*. – 2019. – V.380, N1. – P. 1-8.
30. Zhou Y., Zhou J., Sun Bo et al. Vitamin A deficiency causes islet dysfunction by inducing islet stellate cell activation via cellular retinol binding protein 1 // *International Journal of Biological Sciences*. – 2020. – V.16, N6. – P. 947-956.

Информация об авторе

Можейко Лариса Андреевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: mozhajko-hist@yandex.ru

УДК 615.275.4

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.10

ФАРМАКОДИНАМИКА И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ НЕЙРОПЕПТИДА АКТГ₄₋₁₀

© Пожилова Е.В., Новиков В.Е.

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

Резюме

Цель. Систематизация и анализ данных литературы по экспериментальному и клиническому изучению эффективности нейропептида АКТГ₄₋₁₀ при его профилактическом и лечебном применении.

Методика. Сбор, систематизация и анализ данных научной литературы и результатов собственных исследований по соответствующей проблеме.

Результаты. Представлен обзор результатов экспериментальных и клинических исследований по изучению терапевтической эффективности оригинального пептидного препарата семакс (синтетический аналог фрагмента АКТГ₄₋₁₀) с подробным анализом его физико-химических и фармакологических свойств. Рассмотрены основные фармакотерапевтические эффекты препарата и возможные механизмы их развития. Показано, что семакс проявляет ноотропную и антигипоксическую активность, обладает нейропротекторным и стресспротекторным действием. Приведены примеры успешного использования препарата при реабилитации пациентов с расстройствами памяти и моторных навыков в результате ишемических, травматических и нейродегенеративных поражений головного мозга. Протекторные эффекты нейропептида АКТГ₄₋₁₀ могут быть обусловлены различными механизмами, включая экспрессию генов нейротрофинов, влияние на активность нейромедиаторов (дофамин, серотонин, ацетилхолин), воздействия на молекулярные триггеры и митохондриальные мишени. Обсуждаются перспективы применения нейропептида в клинической практике по другим показаниям, например, с целью фармакологической регуляции процессов адаптации к различным стрессорным факторам.

Заключение. Семакс оказывает регулирующее влияние на нейрометаболические и нейромедиаторные процессы в мозге, благодаря чему обладает нейропротекторными и ноотропными свойствами. Препарат повышает адаптационные возможности организма к гипоксии, церебральной ишемии, способен предотвращать стрессиндуцированные нарушения функций организма. Наличие стресспротекторной активности позволяет его использовать по более широкому кругу показаний. Однако для расширения показаний клинического применения нейропептида АКТГ₄₋₁₀ необходимы дальнейшие исследования фармакодинамики препарата и обоснование эффективности его профилактического и лечебного использования.

Ключевые слова: нейропептид АКТГ₄₋₁₀, семакс, нейропротекторное действие, ноотропное действие, стресспротекторное действие, гипоксия, ишемия

PHARMACODYNAMICS AND CLINICAL APPLICATION OF ACTH₄₋₁₀ NEUROPEPTIDE

Pozhilova E.V., Novikov V.E.

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

Abstract

Objective. Systematization and analysis of literature data on experimental and clinical studies of the effectiveness of ACTH₄₋₁₀ neuropeptide in its preventive and therapeutic use.

Methods. Collection, systematization and analysis of scientific literature data and results of own research on the relevant problem.

Results. A review of the results of experimental and clinical studies on the therapeutic effectiveness of the original peptide drug semax (a synthetic analog of the ACTH₄₋₁₀ fragment) with a detailed analysis of its physical, chemical and pharmacological properties is presented. The main pharmaco-therapeutic effects of the drug and possible mechanisms of their development are considered. It is shown that Semax shows nootropic and antihypoxic activity, has neuroprotective and stressprotective effects. Examples of successful use of the drug in the rehabilitation of patients with memory and motor skills disorders as a

result of ischemic, traumatic and neurodegenerative brain lesions are given. The protective effects of ACTH₄₋₁₀ neuropeptide can be caused by various mechanisms, including the expression of neurotrophin genes, the effect on the activity of neurotransmitters (dopamine, serotonin, acetylcholine), the effect on molecular triggers and mitochondrial targets. The prospects of using neuropeptide in clinical practice for other indications are discussed, for example, for the purpose of pharmacological regulation of adaptation processes to various stressors.

Conclusion. Semax has a regulating effect on neurometabolic and neurotransmitter processes in the brain, so it has neuroprotective and nootropic properties. The drug increases the adaptive capacity of the body to hypoxia, cerebral ischemia, and is able to prevent stress-induced disorders of the body functions. The presence of stress-detecting activity allows it to be used for a wider range of indications. However, to expand the indications for clinical use of ACTH₄₋₁₀ neuropeptide, further studies of the drug pharmacodynamics and justification of the effectiveness of its preventive and therapeutic use are necessary.

Keywords: neuropeptide ACTG₄₋₁₀, semax, neuroprotective action, nootropic action, stress protective action, hypoxia, ischemia

Введение

Значительная роль в слаженной работе органов и систем организма принадлежит регуляторным пептидам. Они вырабатываются различными клетками, представляют собой биологически активные пептидные соединения, которые обеспечивают взаимосвязь основных регуляторных систем организма [44]. Во многих исследованиях показана роль регуляторных пептидов в обеспечении физиологических функций клетки, а также продемонстрирована возможность модулирования их активности с помощью фармакологических средств при некоторых патологических процессах [8, 25, 30, 32]. Природные регуляторные пептиды нестойки и быстро разрушаются ферментными системами тканей. Получить более стабильные соединения регуляторных пептидов и придать им способность оказывать направленное действие на ту или иную систему организма возможно путём модификаций эндогенных пептидов.

В 90-х годах прошлого века российскими учеными было синтезировано оригинальное пептидное соединение, представляющее по структуре аналог фрагмента адренокортикотропного гормона (АКТГ₄₋₁₀), но без гормональной активности. В экспериментах на животных было установлено, что соединение обладает нейротропными свойствами (стимулирует обучение, нормализует кровообращение мозга, проявляет нейропротекторную активность) и оказывает антигипоксическое действие [4]. В 1994 г. препарат был зарегистрирован в Российской Федерации под названием «Семакс» и разрешен для медицинского применения в качестве ноотропного средства. Однако в последующие годы при клиническом изучении препарата были выявлены новые аспекты в его действии, и возможная сфера применения значительно расширилась. Семакс стали использовать для лечения интеллектуально-мнестических расстройств при сосудистых поражениях мозга, инсультах, состояниях после черепно-мозговой травмы и нейрохирургических операций, для коррекции посттравматических нарушений функций мозга и лечения посттравматического стресса. По мнению некоторых ученых [35], семакс обладает уникальными свойствами, что делает его универсальным средством для профилактики и лечения стресс-индуцированных расстройств. Спектр применения препарата постоянно расширяется.

Цель работы – систематизация и анализ данных литературы по экспериментальному и клиническому изучению эффективности семакса при его профилактическом и лечебном применении.

Структура и физико-химические свойства

Семакс представляет собой синтетический гептапептид (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro), аналог фрагмента АКТГ₄₋₁₀, лишенный гормональной активности. Общая формула соединения C₃₉H₅₅N₉O₁₂S, молекулярная масса 873,97, агрегатное состояние - белый аморфный порошок с характерным запахом. В порошке соединение гигроскопично, хорошо растворяется в воде. Растворы семакса бесцветны, имеют pH от 4,0 до 5,5. Фармацевтическая промышленность производит лекарственный препарат семакс в форме готового к употреблению 0,1% и 1,0% водного раствора для закапывания в нос (капли назальные). В одной капле (0,05 мл) содержится 50 мкг и 500 мкг лекарственной субстанции (метионин-глутамин-гистидин-фенилаланин-пролил-глицин-пролин), соответственно.

Семакс относится к классу нейротропных пептидов (нейропептиды). В клинической практике препарат обычно назначают по 2-3 капли в каждую половину носа несколько раз в день. Для оптимального всасывания препарата рекомендуется делать небольшие перерывы (1-2 минуты) между закапыванием капель. Препарат быстро всасывается слизистой оболочкой носа, хорошо проникает через ГЭБ и поступает в головной мозг. Не исключается возможность поступления нейропептида в ткани мозга по околоневральным пространствам. В организме подвергается деградации на аминокислоты и выводится через почки. Расщепление семакса протекает последовательно, у образующихся в результате деградации фрагментов нейропептида сохраняются основные эффекты, что обеспечивает пролонгированное действие препарата. Терапевтическое действие при однократном введении продолжается 20-24 ч. Препарат практически не токсичен при однократном и длительном применении, не раздражает ткани. Не влияет на иммунную систему, не вызывает аллергических реакций. Не обладает эмбриотоксическими, тератогенными и мутагенными свойствами. Клинические испытания подтвердили безопасность семакса и отсутствие у него гормональной активности [5, 10].

Фармакодинамика нейропептида АКТГ₄₋₁₀

Экспериментальные исследования показали, что нейропептид АКТГ₄₋₁₀ проявляет выраженную нейротропную активность. Его изучение на различных экспериментальных моделях выявило наличие следующих эффектов: нейропротекторный, ноотропный, анксиолитический, антидепрессивный и антигипоксический. Предполагается, что наблюдаемые нейротропные эффекты семакса могут быть обусловлены несколькими механизмами, среди них увеличение содержания нейротрофических факторов в мозге, влияние на функциональную активность нейромедиаторных систем [18].

Нейропротекторная активность Семакса отмечена во многих экспериментальных и клинических исследованиях. Так, при экспериментальном ишемическом инсульте семакс в дозах 0,15-0,3 мг/кг увеличивал выживаемость животных и уменьшал выраженность неврологического дефицита [4, 5]. Отмечена его способность предотвращать спонтанную гибель нервных клеток *in vitro*. В модельных клеточных системах с индуцированной нейротоксичностью также была продемонстрирована его способность предотвращать гибель клеток. В опытах на эмбриональных культурах клеток мозга крыс семакс в дозе 0,1-10 мкМ увеличивал количество выживших нейронов в 1,5-3 раза по сравнению с контролем и при этом не изменял пролиферацию глиальных клеток. Высказывается предположение о специфичности нейропротекторного действия семакса, проявляемой преимущественной протекцией в отношении определенных типов нервных клеток. Авторы представленных исследований полагают, что нейропротекторное действие семакса во многом обусловлено регулирующим влиянием нейропептида на экспрессию нейротрофических факторов [8, 9].

Нейропротекторные свойства семакса подтвердились при заболеваниях зрительного нерва различной этиологии. Введение препарата интраназально или в виде эндоназального электрофореза в острой стадии поражения зрительного нерва эффективно улучшало зрительную функцию (повышалась острота зрения, расширялось суммарное поле зрения, повышалась чувствительность и проводимость зрительного нерва, улучшалось цветовое зрение) [34].

В ряде клинических наблюдений отмечена нейропротекторная активность семакса при ишемическом инсульте. Например, показано, что интраназальное введение нейропептида в комплексе с базисной интенсивной терапией при остром полушарном ишемическом инсульте уменьшает выраженность ишемических нарушений и ускоряет темпы восстановительных процессов, способствуя регрессу общемозговых и очаговых нарушений [10]. Положительное действие оказывал семакс на восстановление функций центральной нервной системы (ЦНС) в постреанимационный период. Так, у 89% больных с выраженными постреанимационными нарушениями функции ЦНС (интеллектуальные и мнестические расстройства) применение семакса значительно улучшало показатели функционального состояния мозга. Нейропсихологическое исследование и объективные данные энцефалографического обследования таких больных подтвердили эффективность препарата [2].

Способность семакса оказывать выраженное нейропротективное действие, особенно в условиях ишемии головного мозга, подтверждена и другими фундаментальными исследованиями [36, 45]. В них установлено, что при ишемическом инсульте применение семакса ограничивает зону повреждения мозга, если его применяют в остром периоде инсульта. Под влиянием препарата процесс реабилитации пациентов и возвращение их к нормальной жизни идет быстрее. Важно и то, что на фоне действия семакса положительные клинические изменения в состоянии пациентов коррелируют с положительной динамикой показателей функциональной активности мозга. Это

подтверждают результаты полимодального нейрофизиологического мониторинга пациентов. Представленные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что регуляторный нейропептид семакс является действенным лекарственным средством защиты мозга, и его можно рекомендовать к включению в комплексную терапию ишемического инсульта в качестве вторичного нейропротектора [10].

Показана эффективность назначения семакса при травматических и нейродегенеративных поражениях головного мозга с целью реабилитации пациентов [37]. При этих состояниях, как и при ишемии мозга, наблюдаются церебрально-вазкулярные расстройства (вследствие травмы головы, болезни Паркинсона и т.д.). Семакс улучшает трофические процессы и адаптацию мозга к разрушительному воздействию патогенных факторов. В результате применения препарата улучшаются показатели функционирования ЦНС и основные параметры жизнедеятельности пациента: активность, поведение, самообслуживание. Механизм такого действия дискутируется. Возможно, он связан с влиянием нейропептида на лимбическую систему мозга, где вызывает адаптивные изменения клеточного метаболизма. Кроме того, доказано влияние семакса на уровень моноаминов, дофаминовые рецепторы и активность ацетилхолинэстеразы в ЦНС [13, 14]. По мнению некоторых авторов [9], выявленные нейропротекторные свойства семакса позволяют рекомендовать его для применения у больных с нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. Однако подобные назначения требуют дополнительных обоснований и клинических испытаний.

Таким образом, семакс оказывает комплексное нейропротективное действие при ишемических, травматических, нейротоксических и нейродегенеративных поражениях мозга. Нейропептид индуцирует метаболические процессы в мозге, в результате чего, вероятно, тормозит механизмы отсроченной смерти клеток. Основными компонентами нейропротективного действия могут являться улучшение трофического обеспечения и нейромедиаторного взаимодействия в мозге, а также торможение глиальных реакций воспаления и реакций оксидантного стресса [9, 11, 12, 43].

Ноотропная активность нейропептида АКТГ₄₋₁₀ во многом является следствием его нейропротекторного действия. Проявление ноотропных свойств у нейропептида АКТГ₄₋₁₀ наблюдали многие исследователи [2, 4, 36, 37, 41]. Ноотропная активность семакса продемонстрирована на ряде экспериментальных моделей как у интактных животных, так и в условиях патологии. Так, в тесте выработки условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) отмечено, что введение нейропептида в дозе 0,015 мг/кг оказывает стимулирующее влияние на обучение подопытных животных. У экспериментальных животных с амнезией, вызванной электрическим шоком, семакс активировал мнестические процессы, его введение значительно ослабляло амнезию [5]. Вместе с тем применение семакса не приводило к изменению поведенческих реакций интактных животных (ориентировочные реакции, эмоциональное состояние) в тесте "открытое поле". Не отмечено влияния семакса на ритм сердечных сокращений, функцию внешнего дыхания и температуру тела животных.

Клинические исследования ноотропных эффектов семакса показали, что интраназальное введение нейропептида достоверно повышает внимание и краткосрочную память испытуемых при тестировании в течение всего рабочего дня. По данным ЭЭГ введение нейропептида АКТГ₄₋₁₀ в дозах 0,25-1,0 мг вызывает изменения энцефалографических параметров аналогичные тем, которые возникают при применении типичных ноотропных препаратов [5]. Это подтверждает предположение о том, что семакс влияет на нейрометаболические процессы, связанные с формированием памяти и обучением. Он усиливает внимание при обучении и анализе информации, улучшает консолидацию памятного следа. В основе ноотропного (нейрометаболического) эффекта препарата, возможно, лежит его стимулирующее действие на популяцию холинергических нейронов базальных ядер переднего мозга [42]. Направленное действие семакса на холинергические нейроны проявляется также достоверным повышением активности фермента ацетилхолинэстеразы. Активация холинергической системы специфических структур мозга коррелирует с нейрометаболической активностью, что и приводит к улучшению процессов обучения и формирования памяти. Выраженное нейрометаболическое действие семакса проявляется даже при назначении его в малых дозах.

В ряде исследований [5, 6] установлена способность семакса стимулировать реакции адаптации организма к гипоксии, церебральной ишемии, наркозу и другим повреждающим воздействиям, приводящим к развитию состояний ишемии и гипоксии. Выраженную антигипоксическую активность показал семакс на модели гипобарической гипоксии, в условиях которой он в 2,5 раза увеличивал время жизни опытных животных. Его протективные антигипоксические свойства изучены в возрастном аспекте. Так, исследование влияния семакса на последствия острой гипобарической гипоксии у крысят различного возраста показало, что его предварительное однократное введение в дозе 0,05 мг/кг приводит к повышению индивидуальной устойчивости

животных к гипоксии, положительно влияет на параметры сердечной деятельности во время гипоксии и ослабляет оставленные постгипоксические изменения в поведении животных [6]. Даже в очень малых дозах (3-30 мкг/кг) семакс увеличивает адаптационные возможности мозга к стрессорным повреждениям, гипоксии и ишемии. Более высокие дозы нейропептида (150-300 мкг/кг), кроме того, оказывают выраженное антиоксидантное, ангиопротекторное и нейротрофическое действие [5], что в совокупности повышает его антигипоксическую активность.

Очевидно, что семакс отличается фармакодинамикой от известных антигипоксантов (энергизирующего и неэнергизирующего типов действия) [19, 21]. Его антигипоксическая активность, может быть, обусловлена тем, что, являясь регуляторным нейропептидом, он выступает индуктором (триггером) реакций адаптации клетки к гипоксии и ишемии, либо потенцирует эти реакции на сигнальном или эффекторном этапах адаптации [20].

О стресспротекторном действии нейропептида АКТГ₄₋₁₀ свидетельствуют результаты ряда исследований [7, 38, 40]. Предположение о том, что семакс обладает антистрессорными свойствами, имеет достаточно весомое научное обоснование. Установлено, что при эмоциональном стрессе у животных наблюдается усиление экспрессии гена *c-Fos*, наиболее выраженная в разных структурах мозга предрасположенных к эмоциональному стрессу животных. Применение семакса снижало индуцированную стрессом экспрессию гена *c-Fos* в гипоталамусе у предрасположенных к эмоциональному стрессу крыс [38]. Способность семакса купировать стрессорные реакции подтверждается результатами экспериментов, в которых было показано, что этот нейропептид оказывает анксиолитическое и антидепрессантное действие [7]. Так, в условиях хронического стресса курсовое применение семакса приводило к нормализации поведения крыс в тесте «вынужденного плавания». В этом же тесте у животных, не подвергавшихся стрессогенному воздействию, курсовое введение семакса снижало уровень тревожности и уменьшало выраженность депрессивных компонентов поведения [7]. При этом на фоне введения семакса в условиях хронического стресса не наблюдалось изменения относительной массы надпочечников, существенно не изменялась масса тела крыс. Из этого следует, что курсовое введение семакса предотвращает негативные последствия непредсказуемого хронического стресса (увеличение тревожности, изменение поведенческих реакций животных в модельных условиях, снижение массы тела и увеличение относительной массы надпочечников) [40].

Имеются клинические наблюдения стресспротекторного действия семакса [35]. После курса лечения препаратом ликвидаторов радиационных аварий по данным комплексных психофизиологических и психологических исследований с учетом индивидуальных особенностей психофизиологического статуса ветеранов наблюдали значимые положительные результаты изменений показателей гемодинамики мозга по данным реоэнцефалограммы. Регистрировали нормализацию тонуса средних и мелких артериальных и венозных сосудов. По данным полифункционального психофизиологического тестирования таких пациентов, отмечали улучшение умственной деятельности. При этом снижались показатели эмоционального напряжения в покое и при выполнении тестов-нагрузок, что свидетельствовало о повышении уровня адаптивных возможностей обследованных. Ветераны отмечали улучшение общего самочувствия, повышение работоспособности, нормализацию сна и артериального давления, уменьшение головной боли и боли в области сердца, улучшение зрения и памяти [35].

Механизм антистрессорного действия семакса связывают с его влиянием на ген *c-Fos* [38, 39]. Установлено, что олигопептид АКТГ₄₋₁₀ подавляет экспрессию раннего гена *c-Fos* в триггерных эмоциогенных структурах головного мозга (ядра гипоталамуса, медиальная и латеральная перегородки мозга) при эмоциональном напряжении, являясь антистрессорным олигопептидом подобно пептиду, вызывающему дельта-сон. Его участие в нейрхимической интеграции эмоционального возбуждения, вероятно, проявляется в снижении чувствительности глутаматных NMDA-рецепторов. Снижение чувствительности нейронов к глутамату выступает ключевым звеном участия этого нейропептида в нейрхимической регуляции возбуждения. Благодаря описанному механизму снижается стрессиндуцированная активация лимбических структур головного мозга. Иными словами, семакс подавляет стрессиндуцированную активацию тех отделов мозга, которые ответственны за формирование эмоционального возбуждения. В результате такого действия семакс способен предотвращать центральные и периферические нарушения функций организма в условиях воздействия стрессорных факторов и эмоционального напряжения [39].

Механизм действия нейропептида

Механизм реализации различных эффектов нейропептида АКТГ₄₋₁₀ до конца не выяснен. Учитывая его нейротропные свойства и структурное родство с эндогенными нейропептидами, можно думать о нейрорецепторном и/или нейрорегуляторном действии. В экспериментах

установлено, что семакс связывается с мембранами нервных клеток базальных ядер переднего мозга крыс, причем это связывание специфично и обратимо [8]. Однако обнаружить специфические рецепторы пептида ученым не удалось. Вместе с тем, было высказано предположение, что семакс связывается с рецепторами на мембранах клеток мозга, включая гиппокамп и базальные ядра переднего мозга, и увеличивает экспрессию генов семейства нейротрофинов (BDNF, NGF). В свою очередь, нейротрофины регулируют через соответствующие рецепторы синаптические и метаболические функции нейронов, повышая их жизнеспособность в экстремальных условиях, в результате чего и обеспечивают проявление у семакса нейропротекторного и ноотропного эффектов [9, 11, 41, 42]. Другими словами, нейротропные эффекты семакса реализуются на генном уровне через систему нейротрофинов.

Результаты некоторых экспериментальных работ позволяют предполагать, что эффекты семакса связаны с изменением активности холинергической системы. Так, в экспериментах на культуре ткани продемонстрировано мощное метаболитропное действие препарата на нейроны холинергической группы, как в полной среде, так и в неблагоприятных условиях с депривацией глюкозы и кислорода. При добавлении нейропептида в среду инкубации выживаемость нейронов повышалась в 2 раза, что сопоставимо с аналогичным эффектом нейротрофина NGF [41, 42]. При этом действие нейропептида АКТГ₄₋₁₀ на холинергические нейроны сопровождалось повышением активности фермента ацетилхолинэстеразы (АХЭ). Так, его введение в дозе 0,15 мг/кг вызывало увеличение активности АХЭ в гиппокампе и белом веществе головного мозга более чем в 2 раза. Влияние семакса на активность АХЭ, вероятно, осуществляется за счет транскрипции гена, кодирующего одну из изоформ фермента.

Выявлено также влияние семакса на обмен моноаминов в мозге [12, 43]. При однократном внутрибрюшинном введении в дозах 0,15 и 0,6 мг/кг семакс увеличивает содержание дофамина, серотонина и его метаболита 5-оксииндолуксусной кислоты. Эффект наблюдался в течение 24 часов после введения пептида. При курсовом введении семакса в дозе 0,6 мг/кг (1 раз в сутки) в течение 7 дней наблюдалась тенденция к снижению уровня дофамина и достоверное уменьшение содержания серотонина в гипоталамусе [13].

Высказываются и другие предположения о механизме действия семакса. Возможно, данный нейропептид оказывает прямое модулирующее действие на молекулярные триггерные механизмы, например, регулирует образование оксида азота. Известно, что синтаза оксида азота и эндогенный оксид азота имеют существенное значение в физиологии и патологии клетки, принимают активное участие в механизмах клеточной адаптации [27, 29]. В развитии многих патологических состояний доказана триггерная роль свободных радикалов и оксидативного стресса [26, 31]. Семакс тормозит процессы перекисного окисления липидов, активирует синтез ферментов антирадикальной защиты, предупреждает развитие оксидативного стресса. К тому же семакс нормализует баланс цитокинов, повышает уровень противовоспалительных факторов, снижает локальное воспаление [3, 15]. Способность угнетать развитие воспалительной реакции описана для ряда веществ с антигипоксической активностью [23]. Не исключено, что объектом воздействия семакса могут являться митохондриальные мишени клетки, особенно когда речь идет об антигипоксической и нейропротекторной активности нейропептида [22, 24, 25].

Таким образом, протекторное влияние нейропептида АКТГ₄₋₁₀ на процессы отсроченной нейрональной гибели и дисфункцию трофических факторов при поражениях ЦНС, может быть, обусловлено различными механизмами и их совокупным сочетанием, включая экспрессию генов нейротрофинов, влияние на активность нейромедиаторов (дофамин, серотонин, ацетилхолин), воздействие на молекулярные триггеры и митохондриальные мишени.

Перспективы клинического применения семакса

В настоящее время нейропептидный препарат семакс широко используется в клинической практике для лечения различных заболеваний ЦНС [1, 4, 9]. Его применяют при расстройствах памяти и мышления у пациентов, перенесших ишемический инсульт, черепно-мозговую травму. Препарат назначают для улучшения качества жизни и труда пациентам, страдающим неврологическими заболеваниями. Семакс улучшает концентрацию внимания и памяти, функциональные способности и моторные навыки. Здоровым лицам препарат назначается при повышенной психофизической усталости для улучшения психической и физической работоспособности [35].

Однако лечебный потенциал семакса не исчерпан, периодически выявляются новые терапевтические эффекты препарата и показания к его применению. В научной литературе опубликованы работы об исследовании действия семакса на патологические состояния, не связанные с повреждением нервной системы. Например, в опытах на лабораторных животных

показано, что семакс способен положительно влиять на течение острого панкреатита у крыс. Однократное внутрибрюшинное введение препарата в дозе 0,1 мг/кг уменьшало летальность животных, снижало гиперферментацию, активность перекисного окисления липидов, сосудистую проницаемость, улучшало микроциркуляцию и ускоряло заживление зон деструкции в поджелудочной железе [17]. Приводятся результаты успешного применения семакса в лечении язвы желудка, при язвообразовании, индуцированном нестероидными противовоспалительными средствами [15, 16]. Выявлена способность семакса изменять активность нейтрофилов человека, влияя на обмен ионов кальция [3], что подтверждает предположение о возможном противовоспалительном действии препарата.

Таким образом, перспективы клинического применения семакса не ограничиваются только ноотропной и нейропротекторной активностью, а простираются значительно шире. Семакс можно назначать с целью повышения адаптационных возможностей организма при работе в условиях эмоциональных, психических и физических нагрузок. Являясь антистрессорным олигопептидом с анксиолитической и антидепрессантной активностью, семакс способен предотвращать центральные и периферические нарушения функций организма в условиях эмоционального напряжения [39]. Это делает возможным его профилактическое использование с целью фармакологической регуляции процессов адаптации к различным стрессорным факторам во многих областях медицины. Например, для оптимизации процессов адаптации к стоматологическим конструкциям при протезировании в стоматологии. На наш взгляд, учитывая спектр фармакологической активности семакса и не одинаковую стрессоустойчивость пациентов с различными типами темперамента, препарат более предпочтителен для холериков и меланхоликов [28, 33]. Как регуляторный пептид с доказанной антигипоксической и антиишемической активностью семакс также может быть эффективным средством для фармакологического прекодиционирования, выступая индуктором реакций срочной и долговременной адаптации клеток организма к состояниям гипоксии и ишемии [20]. Однако для расширения показаний профилактического и лечебного применения олигопептида АКТГ₄₋₁₀ необходимы дальнейшие клинические исследования фармакотерапевтических эффектов препарата, изучение его фармакодинамики и обоснование режимов применения.

Заключение

Анализ результатов экспериментальных и клинических исследований нейропептида АКТГ₄₋₁₀ (семакс) свидетельствует о том, что препарат оказывает регулирующее влияние на нейрометаболические и нейромедиаторные процессы в ЦНС, благодаря чему обладает нейропротекторными и ноотропными свойствами. Нейропротективное действие при ишемических, травматических, нейротоксических и нейродегенеративных поражениях мозга проявляется улучшением трофического обеспечения и ограничением повреждения мозга, ускорением регресса общемозговых и очаговых нарушений, благоприятным действием на выраженность и темпы восстановительных процессов в период реабилитации. Ноотропный эффект проявляется усилением внимания при восприятии информации, улучшением консолидации памяти и способности к обучению. При этом семакс не вызывает истощения соответствующих функций. Клинические испытания показали высокую эффективность семакса при лечении интеллектуально-мнестических расстройств и астенических состояний различного генеза. Семакс выступает индуктором реакций адаптации клетки к гипоксии и ишемии, в результате чего повышает адаптационные возможности организма к гипоксии, церебральной ишемии и другим повреждающим воздействиям, приводящим к уменьшению мозгового кровотока и гипоксическим состояниям. Он повышает устойчивость организма к стрессорным повреждениям, способен предотвращать стрессиндуцированные центральные и периферические нарушения функций организма [39]. Протекторные эффекты нейропептида АКТГ₄₋₁₀ при поражениях ЦНС, могут быть, обусловлены различными механизмами и их совокупным сочетанием, включая экспрессию генов нейротрофинов, влияние на активность нейромедиаторов (дофамин, серотонин, ацетилхолин), воздействие на молекулярные триггеры и митохондриальные мишени.

Сегодня семакс применяется в клинической практике в основном как ноотропное и нейропротекторное средство, несмотря на то, что у препарата выявлены и другие фармакотерапевтические эффекты. Наличие стресспротекторной активности позволяет его использовать с целью фармакологической регуляции процессов адаптации к различным стрессогенным факторам. Например, возможно применение семакса для повышения адаптационных возможностей организма при работе в условиях эмоциональных, психических и физических нагрузок. Однако его влияние на процессы адаптации и стресспротекторное действие исследованы недостаточно. Для расширения показаний клинического применения олигопептида

АКТГ₄₋₁₀ необходимы дальнейшие исследования фармакодинамики препарата и обоснование эффективности его профилактического и лечебного использования.

Литература (references)

1. Алексеев И.Б., Ломакина О.Е., Шиналиева О.Н., Алексеева Г.Н. Эффективность использования препарата Семакс 0,1% в качестве нейропротекторной терапии у глаукомных больных // Глаукома. – 2012. – №1. – С. 38-40. [Alekseev I.B., Lomakina O.E., Shinalieva O.N., Alekseeva G.N. *Glaukoma*. Glaucoma. – 2012. – N1. – P. 38-40. (in Russian)]
2. Алексеева Г.В., Боттаев Н.А., Горошкова В.В. Применение семакса в отдаленном периоде у больных с постгипоксической паталогией мозга // Анестезиология и реаниматология. – 1999. – №1. – С. 40-43. [Alekseeva G.V., Bottaev N.A. Goroshkova V.V. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. Anesthesiology and intensive care. – 1999. – N1. – P. 40-43. (in Russian)]
3. Асташкин Е.И., Беспалова Ю.Б., Смирнов О.Н. и др. Сравнительное изучение действия семакса на Ca²⁺-ответы нейтрофилов человека и клеток HL-60 // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2000. – №4. – С. 50-54. [Astashkin E.I., Bepalova Yu.B., Smirnov O.N. et al. *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii*. Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry. – 2000. – N4. – P. 50-54. (in Russian)]
4. Ашмарин И.П., Левицкая Н.Г., Каменский А.А., Мясоедов Н.Ф. Семакс - новое лекарственное средство для коррекции кровообращения мозга, гипоксических состояний и повышения умственной трудоспособности // Фарматека. – 1997. – №4. – С. 32-33. [Ashmarin I.P., Levitskaya N.G., Kamensky A.A., Myasoedov N.F. *Farmateka*. Farmateka. – 1997. – N4. – P. 32-33. (in Russian)]
5. Ашмарин И.П., Незавибатько В.Н., Мясоедов Н.Ф. и др. Ноотропный аналог адренокортикотропина 4-10 - Семакс (15-летний опыт разработки и изучения). Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 1997. – Т.47, №2. – С. 420-430. [Ashmarin I.P., Nezavybatko V.N., Myasoedov N.F. et al. *Zhurnal vysshej nervnoj deyatel'nosti im. I.P. Pavlova*. Journal of higher nervous activity named after I.P. Pavlov. – 1997. – V.47, N2. – P. 420-430. (in Russian)]
6. Балан П.В., Маклакова А.С., Крушинская Я.В. и др. Отставленные эффекты острой гипобарической гипоксии в эксперименте: влияние гептапептида семакс (АКТГ_{4.7}-PGP) // Акушерство и гинекология. – 1999. – №1. – С. 46-49. [Balan P.V., Maklakova A.S., Krushinskaya Ya.V. et al. *Akusherstvo i genekologiya*. Obstetrics and gynecology. – 1999. – N1. – P. 46-49. (in Russian)]
7. Виленский Д.А., Левицкая Н.Г., Андреева Л.А. и др. Влияние хронического введения семакса на исследовательскую активность и эмоциональное состояние белых крыс // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2007. – Т.93, №6. – С. 661-669. [Vilensky D.A., Levitskaya N.G., Andreeva L.A. et al. *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova*. Russian journal of physiology named after I.M. Sechenov. – 2007. – V.93, N6. – P. 661-669. (in Russian)]
8. Гривенников И.А., Долотов О.В., Гольдина Ю.И. Факторы пептидной природы в процессах пролиферации, дифференцировки и поддержания жизнеспособности клеток нервной системы млекопитающих // Молекулярная биология. – 1999. – Т.33, №1. – С. 120-126. [Grivennikov I.A., Dolotov O.V., Goldina Yu.I. *Molekulyarnaya biologiya*. Molecular biology. – 1999. – V.33, N1. – P. 120-126. (in Russian)]
9. Гривенников И.А. Молекулярно-генетические подходы к пептидной фармакотерапии нейродегенеративных заболеваний: Автореф. дисс. ... докт. биол. наук. – М., 2006. – 42 с. [Grivennikov I.A. *Molekulyarno-geneticheskie podhody k peptidnoj farmakoterapii nejrodegenerativnyh zabolevanij (dokt. dis.)*. Molecular genetics approaches to peptide pharmacotherapy of neurodegenerative diseases (Author's Abstract of Doctoral Thesis). – Moscow, 2006. – 42 p. (in Russian)]
10. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Мясоедов Н.Ф. и др. Эффективность семакса в остром периоде полушарного ишемического инсульта (клиническое и электрофизиологическое исследование) // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1997. – Т.97, №6. – С. 26-34. [Gusev E.I., Skvortsova V.I., Myasoedov N.F. et al. *Zhurnal nevropatologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. Journal of neuropathology and psychiatry named after S.S. Korsakov. – 1997. – V.97, N6. – P. 26-34. (in Russian)]
11. Долотов О.В., Середенина Т.С., Левицкая Н.Г. и др. Гептапептид Семакс стимулирует экспрессию BDNF в различных отделах мозга крысы in vivo // Доклады академии наук. – 2003. – Т.391. – С. 131-134. [Dolotov O.V., Seredenina T.S., Levitskaya N.G. et al. *Doklady Akademii Nauk*. Reports of the Academy of Sciences. – 2003. – V.391. – P. 131-134. (in Russian)]
12. Долотов О.В., Еремин К.О., Андреева Л.А. и др. Семакс предотвращает гибель тирозингидроксилаза-положительных нейронов в смешанной нейроглиальной культуре клеток среднего мозга эмбрионов крысы в модели нейротоксического повреждения 6-гидроксидофамином // Нейрохимия. – 2015. – Т.32, №4. – С. 317-321. [Dolotov O.V., Eremin K.O., Andreeva L.A. et al. *Nejrohimiya*. Neurochemistry. – 2015. – V.32, N4. – P. 317-321. (in Russian)]

13. Еремин К.О., Кудрин В.С., Андреева Л.А. и др. Влияние семакса на содержание и обмен моноаминов в мозге мышей линии C57/BL // Нейрохимия. – 2002. – Т.19, №3. – С. 202-205. [Eremin K.O., Kudrin V.S., Andreeva L.A. et al. *Nejrohimiya. Neurochemistry.* – 2002. – V.19, N3. – P. 202-205. (in Russian)]
14. Еремин К.О., Кудрин В.С., Гривенников И.А. и др. Влияние семакса на дофамин- и серотонинергические системы мозга // Доклады академии наук. – 2004. – Т.394, №1. – С. 1-3. [Eremin K.O., Kudrin V.S., Grivennikov I.A. et al. *Doklady Akademii Nauk. Reports of the Academy of Sciences.* – 2004. – V.394, N1. – P. 1-3. (in Russian)]
15. Жуйкова С.Е., Сергеев В.И., Самонина Г.Е., Мясоедов Н.Ф. Влияние семакса на индометациновое язвообразование у крыс и один из возможных механизмов его действия // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2002. – Т.133, №6. – С. 665-667. [Zhujkova S.E., Sergeev V.I., Samonina G.E., Myasoedov N.F. *Bulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny.* Bulletin of experimental biology and medicine. 2002. – V.133, N6. – P. 665-667. (in Russian)]
16. Иваников И.О., Брехова М.Е., Самонина Г.Е. и др. Опыт применения пептида семакс при лечении язвы желудка // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2002. – Т.133-134, №7. – С. 83-84. [Ivanikov I.O., Brekhova M.E., Samonina G.E. et al. *Bulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny.* Bulletin of experimental biology and medicine. 2002. – V.133-134, N7. – P. 83-84. (in Russian)]
17. Иванова Ю.В., Яснецов В.В. Влияние семакса и мексидола на течение острого панкреатита у крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2000. – Т.63, №1. – С. 41-44. [Ivanova Yu.V., Yasnecov V.V. *Ekspperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya.* Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2000. – V.63, N1. – P. 41-44. (in Russian)]
18. Левицкая Н.Г., Глазова Н.Ю., Себенцова Е.А. и др. Исследование спектра физиологической активности аналога АКТГ₄₋₁₀ гептапептида семакс // Нейрохимия. – 2008. – Т.25, №1. – С. 111-118. [Levickaya N.G., Glazova N.Yu., Sebencova E.A. et al. *Nejrohimiya. Neurochemistry.* – 2008. – V.25, N1. – P. 111-118. (in Russian)]
19. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Антигипоксанты: возможные механизмы действия и клиническое применение // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2011. – Т.10, №4. – С. 43-57. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii.* Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2011. – V.10, N4. – P. 43-57. (in Russian)]
20. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Возможности фармакологического прекондиционирования // Вестник РАМН. – 2016. – Т.71, №1. – С.16-24. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. *Vestnik Rossijskoj Akademii Meditsinskikh Nauk.* Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences. – 2016. – V.71, N1. – P.16-24. (In Russian)]
21. 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)]
22. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Митохондриальная пора как мишень фармакологического воздействия // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2014. – Т.13, №4. – С. 24-33. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii.* Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2014. – V.13, N4. – P. 24-33. (in Russian)]
23. Новиков В.Е., Илюхин С.А., Пожилова Е.В. Влияние метапрота и гипоксена на развитие воспалительной реакции в эксперименте // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т.10. – №4. – С. 63-66. [Novikov V.E., Ilyuhin S.A., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii.* Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2012. – V.10, N4 – P. 63-66. (in Russian)]
24. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальные мишени для фармакологической регуляции адаптации клетки к воздействию гипоксии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12. – №2. – С. 28-35. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii.* Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2014. – V.12, N2. – P. 28-35. (in Russian)]
25. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала и его модуляторов в адаптации клетки к гипоксии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2014. – Т.13, №2. – С. 48-54. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii.* Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2014. – V.13, N2. – P. 48-54. (in Russian)]
26. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12, №4. – С. 13-21. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V.]

- Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy.* – 2014. – V.12, N4. – P. 13-21. (in Russian)]
27. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Митохондриальная синтаза оксида азота в механизмах клеточной адаптации и её фармакологическая регуляция // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – Т.15, №1. – С. 14-22. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii. Bulletin of the Smolensk state medical Academy.* – 2016. – V.15, N1. – P. 14-22. (in Russian)]
 28. Пожилова Е.В., Евсеева О.А., Новиков В.Е., Евсеев А.В. Факторы адаптации к зубным протезам и возможности их фармакологической регуляции // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – Т.15. – №3. – С. 101–108. [Pozhilova E.V., Evseeva O.A., Novikov V.E., Evseev A.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii. Bulletin of the Smolensk state medical Academy.* – 2016. – V.15, N3. – P. 101-108. (in Russian)]
 29. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Синтаза оксида азота и эндогенный оксид азота в физиологии и патологии клетки // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т.14. – №4. – С. 35-41. [Pozhilova E.V., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii. Bulletin of the Smolensk state medical Academy.* – 2015. – V.14, N4. – P. 35-41. (in Russian)]
 30. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Регуляторная роль митохондриальной поры и возможности ее фармакологической модуляции // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2014. – Т.12, №3. – С. 13-19. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy.* – 2014. – V.12, N3. – P. 13-19. (in Russian)]
 31. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т.14. – №2. – С. 13-22. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii. Bulletin of the Smolensk state medical Academy.* – 2015. – V.14, N2. – P. 13-22. (in Russian)]
 32. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал и его фармакологические модуляторы // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2016. – Т.14, №1. – С. 29-36. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy.* – 2016. – V.14, N1. – P. 29-36. (in Russian)]
 33. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Ураков А.Л. Возможности фармакологической регуляции процессов адаптации к стоматологическим конструкциям // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2017. – Т.15, №2. – С. 12-22. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Urakov A.L. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy.* – 2017. – V.15, N2. – P. 12-22. (in Russian)]
 34. Полунин Г.С., Нуриева С.М., Баяндин Д.Л. и др. Определение терапевтической эффективности нового отечественного препарата «Семакс» при заболеваниях зрительного нерва // Вестник офтальмологии. – 2000. – Т.116, №1. – С. 15-18. [Polunin G.S., Nurieva S.M., Bayandin D.L. et al. *Vestnik oftal'mologii. Bulletin of ophthalmology.* – 2000. – V.116, N1. – P. 15-18. (in Russian)]
 35. Пучкова Е.И., Алишев Н.В. Исследование лечебных свойств препарата «семакс» при реабилитации ветеранов подразделений особого риска // Успехи геронтологии. – 2012. – Т.25, №3. – С. 525-530. [(Puchkova E.I., Alishev N.V. *Uspekhi gerontologii. Advances in gerontology.* – 2012. – V.25, N3. – С. 525-530. (in Russian)]
 36. Романова Г.А., Силачѳв Д.Н., Шакова Ф.М. и др. Нейропротективное и антиамнестическое действие семакса при экспериментальном ишемическом инфаркте коры головного мозга // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т.142, №12. – С. 618-622. [Romanova G.A., Silachyov D.N., Shakova F.M. et al. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny. Bulletin of experimental biology and medicine.* – 2006. – V.142, N12. – P. 618-622. (in Russian)]
 37. Сломинский П.А., Шадрина М.И., Коломин Т.А. и др. Пептиды семакс и селанк влияют на поведение крыс в условиях экспериментальной модели болезни Паркинсона // Доклады академии наук. – 2017. – Т.474, №2. – С. 264-267. DOI: 10.7868/S0869565217140274. [Slominskij P.A., Shadrina M.I., Kolomin T.A. et al. *Doklady Akademii Nauk. Reports of the Academy of Sciences.* – 2017. – V.474, N2. – P. 264-267. (in Russian)]
 38. Умрюхин П.Е., Коплик Е.В., Гривенников И.А. и др. Экспрессия гена c-fos в мозге у крыс с различной устойчивостью к эмоциональному стрессу в условиях внутрибрюшинного введения аналога АКТГ₄₋₁₀ - семакса // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2001. – Т.51, №2. – С. 220-227. [Umryuhin P.E., Koplík E.V., Grivennikov I.A. et al. *Zhurnal vysshej nervnoj deyatelnosti im. I.P. Pavlova. Journal of higher nervous activity named after I.P. Pavlov.* – 2001. – V.51, N2. – P. 220-227. (in Russian)]
 39. Умрюхин П.Е. Центральные механизмы стресспротективного действия пептида, вызывающего дельта-сон: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – Рязань, 2007. – 47 с. [Umryuhin P.E. *Central'nye mekhanizmy*

- stressprotektivnogo dejstviya peptida, vyzvayushchego del'ta-son (dokt. dis.)*. Central mechanisms of the stress-inducing action of the delta-sleep peptide (Author's Abstract of Doctoral Thesis). – Ryazan, 2007. – 47 p. (in Russian)]
40. Яценко К.А., Глазова Н.Ю., Иноземцева Л.С. и др. Гептапептид семакс ослабляет последствия непредсказуемого хронического стресса у крыс // Доклады академии наук. - 2013. – Т.453, №5. – С. 581-585. [Yacenko K.A., Glazova N.Yu., Inozemtseva L.S., et al. *Doklady Akademii Nauk*. Reports of the Academy of Sciences. – 2013. – V.453, N5. – P. 581-585. (in Russian)]
 41. Dolotov O.V., Karpenko E.A., Inozemtseva L.S. et al. Semax an analog of ACTH(4-10) with cognitive effects, regulates BDNF and trkB expression in the rat hippocampus // *Brain Research*. – 2006. – V.1117, N1. – P. 54-60.
 42. Dolotov O.V., Karpenko E.A., Seredenina T.S. et al. Semax, an analogue of adrenocorticotropin (4-10), binds specifically and increases levels of brain-derived neurotrophic factor protein in rat basal forebrain // *Journal Neurochemistry*. – 2006. – V.97, N1. – P. 82-86.
 43. Eremin K.O., Kudrin V.S., Saransaari P. et al. Semax, an ACTH(4-10) analogue with nootropic properties, activates dopaminergic and serotonergic brain system in rodent // *Neurochemical Research*. – 2005. – V.30, N12. – P. 1493-1500.
 44. Koroleva S.V., Ashmarin I.P. A functional continuum of regulatory anxietyenhancing peptides. The search for complexes providing the optimal basis for developing inhibitory therapeutic agents // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. – 2006. – V.36, N2. – P. 157-162.
 45. Stavchansky V.V., Yuzhakov V.V., Botsina A.Y. et al. The effect of Semax and its C-end peptide PGP on the morphology and proliferative activity of rat brain cells during experimental ischemia: a pilot study // *The Journal of Molecular Neuroscience*. – 2011. – V.45, N2. – P. 177-185.

Информация об авторах

Елена Васильевна Пожилова – ассистент кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: elena-pozh2008@yandex.ru

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

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

УДК 616.34-07-053.82

14.01.04 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.11

ВЫЯВЛЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА, ВЛИЯЮЩИХ НА РАЗВИТИЕ БРАДИАРИТМИИ КИШЕЧНИКА У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ**© Дехнич Н.Н.¹, Шемеровский К.А.², Сафонова К.А.¹, Силинкина Е.Д.¹, Баврина А.Е.¹, Ивако К.Д.¹, Львова П.О.¹, Хардикова А. В.¹, Абушов И.Г.¹**¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Россия, 195271, Санкт-Петербург, Кондратьевский проспект, 72 А*Резюме***Цель.** Определить влияние различных факторов на регулярность циркадного ритма кишечника у студентов 4 курса лечебного факультета СГМУ.**Методика.** Проведен опрос 131 студента 4 курса лечебного факультета Смоленского государственного медицинского университета. Была исследована зависимость регулярности циркадного ритма кишечника (ритм с частотой дефекации 7 раз в неделю) от положения акрофазы (момента реализации эвакуаторной функции кишечника) суточного ритма, качества питания, уровня физической активности, массы тела (ИМТ), режима сна-бодрствования, а также взаимосвязь уровня счастья с регулярностью околосуточного ритма кишечника.**Результаты.** Признаки брадиэнтерии выявлялись у 54% студентов, среди них у 80% женщин. Отсутствие утренней акрофазы преобладало у лиц с брадиаритмией кишечника (90%). На наличие III группы крови чаще указывали лица с замедленной эвакуаторной функцией кишечника (24%). Неполноценное питание отмечали 64% студентов с брадиэнтерией. 70% респондентов с замедленным энтеральным ритмом имели средний или низкий уровень физической активности. У 56% опрошенных с брадиаритмией кишечника отмечалось отхождение ко сну после 1:00, более ранний период (23:00-24:00) доминировал у лиц с эуэнтерией (64%). В группе студентов с брадиэнтерией 71% респондентов указывали на низкий уровень счастья.**Заключение.** У большей части опрошенных студентов была выявлена брадиаритмия кишечника. Развитию данного энтерального ритма способствовали такие факторы, как женский пол, III группа крови, отсутствие оптимальной (утренней) акрофазы, неполноценное питание, низкий уровень физической активности, а также позднее отхождение ко сну. Замедление эвакуаторной функции кишечника (брадиэнтерия) приводит к снижению уровня счастья у данных лиц.**Ключевые слова:** регулярность циркадного ритма кишечника, акрофаза, брадиэнтерия, эуэнтерия**RISK FACTORS OF INTESTINAL BRADYARRHYTHMIA CASES ASSESSMENT AMONG MEDICAL STUDENTS****Dehnich N.N.¹, Shemerovskij K.A.², Safonova K.A.¹, Silinkina E.D.¹, Bavrina A.E.¹, Ivako K.D.¹, Lvova P.O.¹, Khardikova A.V.¹, Abushov I.G.¹**¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia²Medico-Social Institute, 72A, Kondratievsky Avenue, 195271, St. Petersburg, Russia*Abstract***Objective.** To determine the influence of various factors on the regularity of the intestinal circadian rhythm of 4th year medical faculty students of SSMU.**Methods.** 131 4th year students of the medical faculty of SSMU were interviewed. The dependence of the regularity of the intestinal circadian rhythm (rhythm with a frequency of defecation 7 times a week)

was investigated on the position of the acrophase (the moment when the evacuation function of the bowel is realized) of the daily rhythm, nutrition quality, physical activity, body weight (BMI), sleep-wakefulness in addition the correlation of happiness level with the regularity of the intestinal circadian rhythm.

Results. Signs of bradienteria were detected in 54% of students 80% of them were women. The lack of morning acrophase prevailed in individuals with bowel bradiarrhythmia (90%). The presence of blood group III was more often indicated by persons with delayed evacuation function of the intestine (24%). Malnutrition was noted by 64% of the students with bradienteria. 70% of the respondents with a slow enteral rhythm had an absence or low level of physical activity. 56% of the respondents with bowel bradiarrhythmia noted going to sleep after 1:00, an earlier period (23:00-24:00) was dominated by patients with euenteria (64%). In the group of students with bradiarrhythmia 71% of the respondents indicated a low level of happiness.

Conclusion. In the majority of the interviewed students, bowel bradiarrhythmia was identified. The development of this enteral rhythm was promoted by the following factors: gender, blood type, absence of optimal (morning) acrophase, malnutrition, low level of physical activity in addition to late bedtime. Slowing down the evacuation function of the intestine leads to a decrease of the level of happiness of these individuals.

Keywords: regularity of the intestinal circadian rhythm, acrophase, bradienteria, euenteria

Введение

Актуальность проблемы запоров обусловлена непрерывным ростом их распространенности среди населения. По данным статистических исследований, распространенность нерегулярного стула у взрослого населения различных стран варьирует от 4 до 45% [6].

В современных реалиях все большую значимость приобретает брадиаритмия кишечника (брадиэнтерия). Данное понятие подразумевает под собой снижение циркадного ритма энтеральной активности. Проявляется данная патология снижением частоты стула, что приводит к значительному снижению качества жизни [1]. Учеными доказано, что наибольшая перистальтическая активность кишечника наблюдается утром через 30 мин. с момента принятия пищи. Поэтому отсутствие завтрака, несбалансированное питание, быстрый прием пищи выступают в качестве этиотропных факторов в развитии брадиэнтерии. Данная манера пищевого поведения распространена повсеместно: как у подростков, так и у взрослого населения.

Методика

Проведено анкетирование 131 студента 4 курса лечебного факультета Смоленского государственного медицинского университета с использованием анкеты, разработанной профессором К.А. Шемеровским. Среди опрошенных 70% были девушки и 30% – юноши. Средний возраст респондентов составил $21,16 \pm 1,32$ год (от 18 до 27 лет). Анкета состояла из ряда вопросов, касаемо демографических данных и отдельных факторов, изменение которых влияет на регулярность эвакуаторной функции кишечника. Среди этих факторов: пол, группа крови, акрофаза, удовлетворенность питанием (от 20% до 100%) и уровнем физической активности (от 20% до 100%), ИМТ, режим сна-бодрствования, а также взаимосвязь уровня счастья с регулярностью околосуточного ритма кишечника.

Описательная статистика выполнялась для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной (непрерывные, категориальные). Непрерывные переменные при нормальном распределении описывались в виде минимального, максимального, среднего значений, стандартного отклонения; категориальные данные представлялись в виде долей (%) и абсолютных чисел. Для сравнения непрерывных переменных, значения которых распределялись нормально, использовался тест Стьюдента. Сравнительный анализ категориальных переменных осуществлялся с использованием точного теста Фишера или критерия Хи-квадрат, или критерия Хи-квадрат с поправкой Йейтса. Двустороннее значение p меньше 0,05 считалось статистически значимым. Статистический анализ проводился с помощью программного пакета RStudio v. 1.1.353 for Windows (RStudio Inc., USA), R v. 3.4.1.

Результаты исследования

На основании данных исследования все респонденты были разделены на две группы, в зависимости от регулярности кишечного ритма (табл.).

Таблица. Влияние физиологических особенностей и образа жизни студентов на регулярность стула

Параметр	Группа студентов с брادیэнтерией (n=70)	Группа студентов с эуэнтерией (n=61)	p-value
Возраст			
Min	20	18	
Max	26	27	
Средний возраст	20,9	21,1	
Медиана	21	21	
Пол, n (%)			
Мужчины	14 (20%)	26 (43%)	p<0,05
Женщины	56 (80%)	35 (57%)	p<0,05
ИМТ, n (%)			
Дефицит	6 (9%)	6 (10%)	p>0,05
Норма	54 (78%)	40 (66%)	p>0,05
Избыточная масса тела	8 (11%)	12 (20%)	p>0,05
Ожирение 1 степени	1 (1%)	3 (4%)	p>0,05
Ожирение 2 степени	0	0	-
Ожирение 3 степени	1 (1%)	0	p>0,05
Группа крови, n (%)			
I группа	22 (32%)	17 (28%)	p>0,05
II группа	29 (42%)	35 (57%)	p<0,05
III группа	17 (24%)	8 (13%)	p<0,05
IV группа	2 (2%)	1 (2%)	p>0,05
Качество питания, n (%)			
Полноценное питание (80%, 100%)	25 (36%)	43 (70%)	p<0,05
Неполноценное питание (20%, 40%, 60%)	45 (64%)	18 (30%)	p<0,05
Уровень физической нагрузки, n (%)			
Высокий уровень (80%, 100%)	21 (30%)	27 (44%)	p<0,05
Низкий и средний уровень (20%, 40%, 60%)	49 (70%)	34 (56%)	p<0,05
Ночной сон, n (%)			
4-6 часов	42 (60%)	32 (52%)	p>0,05
7-8 часов	28 (40%)	29 (48%)	p>0,05
Время отхождения ко сну, n (%)			
23,24 часа	31 (44%)	39 (64%)	p<0,05
1,2,3 часа	39 (56%)	22 (36%)	p<0,05
Время пробуждения, n (%)			
5,6,7 часов	47 (67%)	46 (75%)	p>0,05
8,9,10 часов	23 (33%)	15 (25%)	p>0,05
Время дефекации, n (%)			
Утренняя акрофаза	7 (10%)	25 (41%)	p<0,05
Неутренняя акрофаза	63 (90%)	36 (59%)	p<0,05
Уровень счастья			
Высокий (7-10 баллов)	20 (29%)	36 (59%)	p<0,05
Низкий (меньше 7 баллов)	50 (71%)	25 (41%)	p<0,05

По результатам анкетирования из 131 студента признаки брادیэнтерии выявлялись у 54% (n=70), среди них 80% (n=56) составили женщины и 20% (n=14) – мужчины (рис.). При анализе временной фазовой структуры циркадного ритма кишечника было получено, что у лиц с брادیэнтерией преобладала неутренняя акрофаза – 90% (n=63), в то время как утренняя отмечалась лишь у 10% (n=7). В группе студентов с эуэнтерией неутренняя акрофаза наблюдалась значительно реже – в 59% (n=36) случаев.

При исследовании влияния ИМТ на развитие брادیаритмии кишечника было установлено, что 78% (n=54) имели нормальную массу тела, у 13% (n=10) наблюдались признаки избыточного веса различной степени выраженности. Однако необходимо заметить, что нормальные показатели ИМТ также преобладали у группы лиц с регулярным кишечным ритмом 66% (n=40).

При анализе параметра группы крови, как возможного фактора риска развития нерегулярного кишечного ритма, было выявлено, что III группа преобладала у студентов с брادیэнтерией (24%, n=17), лица с эуэнтерией чаще указывали на наличие II группы крови (57%, n=35) (рис.1). Выявлена статистически значимая зависимость между наличием III группы крови и брادیэнтерией (p<0,05). На вопрос об удовлетворенности питанием неполноценное питание отмечали 64% (n=45) лиц с нерегулярным ритмом кишечника. В противоположность, лица с эуэнтерией в 70% (n=43) определяли свое питание как полноценное (рис.).

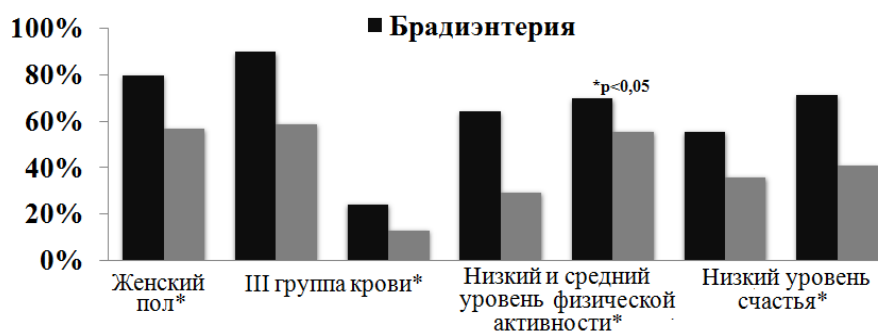


Рис. Зависимость между различными факторами риска и ритмом кишечника

По данным оценки влияния уровня физической активности на развитие нерегулярного кишечного ритма низкие и средние показатели наблюдались у 70% (n=49) респондентов с брадиэнтерией (рис.1). По результатам сравнения двух групп была выявлена статистически значимая зависимость между качеством питания, уровнем физической активности и регулярностью кишечного ритма ($p<0,05$).

При сравнении продолжительности ночного сна у лиц с брадиаритмией кишечника было установлено, что 60% (n=42) респондентов отмечали менее длительный сон (4-6 часов), 40% (n=28) указывали на продолжительность сна – 7-8 часов. В группе студентов с эуэнтерией количество человек, отмечающих продолжительность сна 4-6 часов, было несколько меньше 52% (n=32). Анализируя время отхождения ко сну, в группе студентов с брадиэнтерией у 56% (n=39) наблюдалось более позднее (1:00-3:00) отхождение ко сну. В противоположной группе 64% (n=39) указывали время отхождения ко сну 23:00-24:00 (рис.). По результатам сравнения двух групп была выявлена статистически значимая зависимость между временем отхождения ко сну и регулярностью циркадного ритма кишечника ($p<0,05$).

Время пробуждения в период с 5:00 до 7:00 отмечали 67% (n=47) респондентов с брадиаритмией кишечника, более позднее пробуждение (8:00-10:00) – 33% (n=23). У лиц с эуэнтерией 75% (n=46) указывали на раннее пробуждение.

При исследовании уровня счастья у студентов с брадиэнтерией было получено, что 71% (n=50) отмечают низкий уровень счастья (рис.1). В группе лиц с эуэнтерией, напротив, статистически значимо преобладает высокий уровень счастья 59% (n=36) ($p<0,05$).

Обсуждение результатов исследования

При анализе полученных результатов отмечается высокое распространение брадиэнтерии среди студентов медицинского университета, что, возможно, связано с высоким уровнем учебной нагрузки, стрессовым фактором и нерациональным питанием в течение дня.

Значительное преобладание лиц женского пола с признаками брадиэнтерии, чем мужского, вероятно, связано с гормональными особенностями или эмоциональными аспектами реагирования на различные ситуации. Так доказано, что показатели критериев эмоциональности выше у женщин, они более эмоционально возбудимы, обнаруживают более длительное и интенсивное переживание эмоций [3].

Регулярность ритма кишечника связана преимущественно с наличием физиологически оптимальной утренней его акрофазы, а нерегулярность этого ритма связана, наоборот, преимущественно с отсутствием утренней акрофазы ритма кишечника [8]. Необходимо заметить, что несмотря на достоверное преобладание неутренней акрофазы у студентов с брадиэнтерией, по сравнению с эуэнтерией, у большей части лиц с регулярным стулом также отмечалась неутренняя акрофаза. Подобная ситуация может являться предвестником развития брадиэнтерии у данных студентов, либо быть проявлением функциональных или органических изменений кишечника. Также это может быть связано с небольшой выборкой. Эти данные могут свидетельствовать о наличии других факторов, влияющих на ритм кишечника, что требует дальнейшего изучения.

Также было выявлено, что уровень физической активности напрямую влияет на развитие нерегулярного кишечного ритма. У лиц с низким уровнем физической активности чаще отмечалась брадиэнтерия. Полученные данные не противоречат глобальным представлениям о

важности физических упражнений, т.к. они укрепляют мышцы передней брюшной стенки и повышают общий тонус организма.

Питание – это один из факторов который влияет на правильную работу кишечника, в том числе его эвакуаторную функцию. Это было подтверждено данными нашего исследования: неполноценное питание отмечали большая часть лиц с нерегулярным ритмом кишечника. Несоблюдение норм физиологических потребностей в пищевых веществах, отсутствие представлений о сбалансированном питании, приводит в итоге к формированию выраженных расстройств желудочно-кишечного тракта [5]. Нерегулярный кишечный ритм с большей частотой встречался у лиц, отходящих ко сну позднее полуночи и при общей продолжительности сна от 4 до 6 часов. Эти данные могут свидетельствовать о наличии связи между гормональными перестройками в организме человека во время сна, их зависимости от определенного временного промежутка и развитием дисбаланса в регуляции кишечного ритма. Также одной из причин появления данных факторов риска может служить нарушение в работе вегетативной нервной системы. Ночью, в состоянии покоя, главенствует парасимпатическая нервная система, которая усиливает перистальтическую активность кишечника. При позднем отхождении ко сну, а также меньшей продолжительности сна работа данной системы нарушается, в связи с чем замедляется перистальтика кишечника, развивается брадиэнтерия.

Существует мнение, что группа крови может оказывать влияние на развитие различных заболеваний, в частности колоректального рака и патологии ЖКТ. По данным исследования была выявлена некоторая зависимость между наличием III группы крови и развитием брадиэнтерии. Однако, при оценке аналогичных исследований данные противоречивы. Так, в исследовании населения Казахстана не было выявлено наличия корреляции между группами крови и колоректальным раком (выборка пациентов анализировалась в общем), что согласуется с результатами аналогичных исследований, проведенных в других странах [4]. В другом исследовании, у жителей Крыма, женщины с третьей группой крови были подвержены чаще патологиям желудочно-кишечного тракта [2]. Таким образом, несмотря на имеющийся ряд исследований, подтверждающих данных о влиянии групп крови на развитие патологии ЖКТ недостаточно, что требует дальнейшего изучения.

Нарушение регулярности околосуточного ритма дефекации в виде брадиэнтерии существенно понижает качество жизни в виде снижения вероятности высокого уровня самочувствия, активности и настроения [7]. По данным исследования было получено, что у студентов с брадиэнтерией чаще наблюдался низкий уровень счастья, чем у студентов с эуэнтерией. По нашему мнению, это может быть связано с неприятными ощущениями в кишечнике, чувством тяжести, метеоризмом, а также быть косвенным проявлением интоксикации организма вследствие нарушения нормальной микрофлоры кишечника и активации процессов брожения.

На основании полученных данных было выявлено значительное количество студентов с признаками брадиэнтерии. Данные многочисленных исследований показывают, что брадиаритмия кишечника (констипация или запор) является доказанным фактором риска возникновения рака толстой кишки (колоректального рака) [6], причем риск возникновения увеличивается в 2 и более раз. В связи с этим необходимо обратить внимание студентов на наличие данной проблемы и предпринять меры по коррекции различных факторов риска. В качестве возможных мер рекомендуется: нормализовать режим питания и его качественный состав, вести более активный образ жизни, ложиться спать до полуночи. Модификация данных факторов риска может способствовать достижению правильной работы кишечника, что в свою очередь, приведет к повышению уровня качества жизни.

Выводы

1. Нерегулярный кишечный ритм выявлен у большей части студентов.
2. К факторам риска развития замедленного ритма кишечника относятся: женский пол, отсутствие утренней акрофазы, III группа крови, неполноценное питание, низкий и средний уровень физической активности, позднее отхождение ко сну (после 1:00 ночи).
3. У лиц с замедленным ритмом кишечника преобладает низкий уровень счастья.

Литература (references)

1. Ивашкин В.Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором / И.В. Маев, А.А. Шептулин //

- Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – №27. – С. 75-83. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Sheptulin A.A. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2017. – N27. – P. 75-83. (in Russian)]
2. Ивенкова А.И., Романова Д.В. Группа крови и резус фактор, как маркеры предрасположенности к некоторым патологиям среди населения Крыма // Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология, химия. – 2016. – №1. – С. 37-41. [Ivenkova A.I., Romanova D.V. *Uchenye zapiski Krymskogo federal'nogo universiteta imeni V.I. Vernadskogo. Biologija, himija*. Scientific Notes of V.I. Vernadsky Crimean Federal University. Biology. Chemistry. – 2016. – N1. – P. 37-41. (in Russian)]
 3. Колпакова Л.В. Проявление гендерной специфики эмоциональной сферы личности в языке // Вестник ТГПУ. – 2018. – №6. – С. 62-67. [Kolpakova L.V. *Vestnik TGPU*. TSPU Bulletin. – 2018. – N6. – P. 62-67. (in Russian)]
 4. Керимов Р.А., Сексенбаев Б.Д., Галимов О.В., Нурмашев Б.К., Жантеев М.Е. Результаты изучения взаимосвязи группы крови с развитием колоректального рака // Креативная хирургия и онкология. – 2017. – №7. – С. 32-37. [Kerimov R.A., Seksenbayev B.D., Galimov O.V., Nurmashev B.K., Zhanteyev M.E. *Kreativnaja hirurgija i onkologija*. Creative surgery and oncology. – 2017. – N7. – P. 32-37. (in Russian)]
 5. Сотникова Н.В., Пелипенко А.А. Проблема нерационального питания студентов в сфере развития патологии желудочно-кишечного тракта // Международный журнал экспериментального образования. – 2015. – № 11. – С. 956-995. [Sotnikova N.V., Pelipenko A.A. *Mezhdunarodnyj zhurnal jeksperimental'nogo obrazovanija*. International Experimental Education Journal. – 2015. – N11. – P. 956-995. (in Russian)]
 6. Шемеровский К.А. Запор – фактор риска колоректального рака // Клиническая медицина. – 2005. – №12. – С. 60-64. [Shemerovskij K.A. *Klinicheskaja medicina*. Clinical medicine. – 2005. – N12. – P. 60-64. (in Russian)]
 7. Шемеровский К.А. Возрастная брадиаритмия кишечника как фактор риска колоректального рака // Экспериментальная клиническая гастроэнтерология. – 2009. – №5. – С. 38-41. [Shemerovskij K.A. *Jeksperimental'naja klinicheskaja gastrojenterologija*. Experimental and Clinical Gastroenterology Journal. – 2009. – N5. – P. 38-41. (in Russian)]
 8. Шемеровский К.А., Селиверстов П.В., Шайдуллина С.Р., Березина Т.П., Юров А.Ю., Федорев В.Н. Зависимость регулярности циркадного ритма дефекации от положения акрофазы этого ритма в околосуточном цикле // Российские биомедицинские исследования. – 2019. – №1. – С. 31-34. [Shemerovskij K.A. *Rossijskie biomedicinskie issledovanija*. Russian biomedical research. – 2019. – N1. – P. 31-34. (in Russian)]

Информация об авторах

Дехнич Наталья Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: n.dekhnich@mail.ru

Шемеровский Константин Александрович – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник кафедры внутренних болезней ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт». E-mail: constshem@yandex.ru

Сафонова Ксения Анатольевна – ординатор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kseniya.safonova.2013@mail.ru

Силинкина Елизавета Дмитриевна – ординатор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: hmuraliza999@yandex.ru

Баврина Анастасия Евгеньевна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: bavrinaanastasia@yandex.ru

Ивако Карина Дмитриевна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: 1carinaivaco09@mail.ru

Львова Полина Олеговна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: polina31198@mail.ru

Хардилова Анастасия Владимировна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: axardikova@mail.ru

Абушов Илкин Гуммет оглы – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: abushov_ilkin@mail.ru

УДК 611.132-055.2

14.03.01 Анатомия человека

DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.12

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕПАРНЫХ ВЕТВЕЙ АОРТЫ У ЖЕНЩИН© **Введенский Д.В., Гришечкин В.Ю., Микулич А.О.***Гомельский государственный медицинский университет, Беларусь, 246000, Гомель, ул. Ланге, 5**Резюме*

Цель. Изучить морфометрические особенности чревного ствола и брыжеечных артерий у женщин с различным типом телосложения.

Методика. Проведен анализ 97 компьютерных сканов брюшной части аорты и ее непарных ветвей у взрослых женщин с различным типом телосложения. Согласно классификации В.Н. Шевкуненко, все исследованные женщины были разделены на группы с долихоморфным, мезоморфным и брахиморфным типами телосложения. Согласно значению индекса Пинье, выделены астенический, нормостенический и гиперстенический типы телосложения у женщин.

Результаты. Установлено, что типы телосложения по В.Н. Шевкуненко имеют меньше статистически значимых морфометрических различий по брюшной части аорты и ее непарных ветвей, а между конституциональными типами, выделенными с использованием индекса Пинье, имеются существенные статистически значимые различия по подавляющему большинству из изученных морфометрических параметров.

Заключение. В связи с тем, что классификация В.Н. Шевкуненко отражает в большей степени линейные параметры тела, а индекс Пинье – еще и объемные (обхват груди, масса тела), последний обеспечивает большее количество различий сравниваемых параметров брюшной аорты и ее непарных ветвей, в том числе, зависящих от типа и степени развития абдоминальной жировой клетчатки.

Ключевые слова: брюшная аорта, непарные ветви брюшной аорты, классификация В.Н. Шевкуненко, индекс Пинье, тип телосложения

MORPHOMETRIC PARAMETERS OF THE AORTA UNPAIRED BRANCHES IN FEMALES

Vvedensky D.V., Grishechkin V.Yu., Mikulich A.O.

*Gomel State Medical University, Belarus, 246000, Gomel, St. Lange 5**Abstract*

Objective. To study the features of the morphometric parameters of the celiac trunk and mesenteric arteries in females with various types of physique.

Methods. 97 computer tomograms of the abdominal part of the aorta and its unpaired branches were analyzed in adult women with different body types. According to the classification by V.N. Shevkunenko, all women studied were divided into groups with dolichomorphic, mesomorphic and brachymorphic body types. According to Pignet index, asthenic, normosthenic, and hypersthenic body types in women are distinguished.

Results. It is established that body types according to V.N. Shevkunenko have fewer statistically significant parameters in the abdominal part of the aorta and its unpaired branches, but there are statistically significant differences between constitutional types identified using the Pignet index in the vast majority of the morphometric parameters studied.

Conclusion. Due to the fact that the classification by V.N. Shevkunenko reflects to a greater degree the linear parameters of the body, and the Pignet index is also voluminous (chest girth, body weight), the latter provides a greater number of differences in the compared parameters of the abdominal aorta and its unpaired branches, including those depending on the type and degree of development of the abdominal fat fiber.

Keywords: abdominal aorta, unpaired branches of the abdominal aorta, classification by V.N. Shevkunenko, Pignet index, body type

Введение

Брюшная аорта является основным источником кровоснабжения органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Чревный ствол (ЧС) отходит от передней поверхности аорты между внутренними ножками диафрагмы [7]. Начало чревного ствола располагается на уровне нижнего края XII грудного позвонка, что совпадает примерно с верхним краем поджелудочной железы. Иногда чревный ствол начинается на уровне верхнего края I поясничного позвонка, располагаясь не над железой, а за ней [2]. По данным Н.В. Семиошко [5], чревный ствол отходит от брюшной аорты на уровне XI грудного-II поясничного позвонков. В большинстве случаев начало чревного ствола смещено влево.

Верхняя брыжеечная артерия (ВБА) отходит от передней стенки аорты, либо незначительно отклоняется к ее правой или левой стенке. Уровень отхождения верхней брыжеечной артерии может находиться на участке от XII грудного позвонка до межпозвоночного диска между I-II поясничными позвонками [4]. Нижняя брыжеечная артерия (НБА) отходит от аорты на уровне II-IV поясничных позвонков [6]. По данным большинства авторов, начало нижней брыжеечной артерии находится на уровне нижнего края III поясничного позвонка [4].

В доступной литературе сведения об основных морфометрических параметрах брюшной части аорты и ее непарных ветвей единичны. В основном приводятся данные об их изменении в зависимости от пола и возраста. При этом, изучение морфометрических особенностей отдельных органов должно обязательно проводиться во взаимосвязи с особенностями внешних параметров тела человека, поскольку существующие корреляции между конституциональными особенностями тела человека и строением внутренних органов имеют важное диагностическое значение в различных областях медицины [1].

Целью работы явилось изучение особенностей морфометрических параметров чревного ствола и брыжеечных артерий у женщин с различным типом телосложения.

Методика

Проведен анализ 97 компьютерных сканов непарных ветвей аорты у женщин с различным типом телосложения. В анатомии принята классификация типов телосложения В.Н. Шевкуненко. Согласно ей, все исследованные женщины были разделены нами на три группы: I группа – долихоморфный; II – мезоморфный; III – брахиморфный типы телосложения. Для определения указанных типов использовались: индекс телосложения – отношение длины туловища к длине тела, умноженное на 100%. Значение индекса телосложения менее 28,5 соответствовал долихоморфному типу; значение более 31,5 – брахиморфному типу; остальные значения указанного индекса были характерны для мезоморфного типа.

Также использовался индекс Пинье, являющийся показателем крепости телосложения. Данный индекс определялся по формуле: индекс Пинье= $P-(M+ОГК)$, где P – рост человека, M – вес тела; ОГК – объем грудной клетки в покое. М.В. Черноруцкий (1929) величины этого индекса использовал для определения типа конституции. Согласно его классификации, у нормостеников индекс Пинье равен 30, астеников – больше 30, гиперстеников – меньше 10. Согласно значению индекса Пинье, все обследованные женщины были разделены нами также на 3 группы: I группа – астенический; II – нормостенический; III – гиперстенический типы телосложения. Каждому исследуемому проводилась мультисрезовая спиральная компьютерная томография. Толщина реконструктивного среза получаемых изображений 0,5 мм. Анализ полученных данных проводили при помощи программы RadiAnt DICOM Viewer (64-bit). Морфометрические данные (длина сосудов, углы их отхождения, диаметр и т.д.) получали в наиболее репрезентативных для каждого параметра проекциях (двухмерной, криволинейной, мультипланарной, проекции максимальной интенсивности, объемном рендеринге).

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием табличного редактора MS Excel 2017 и Statistica 10.0. Результаты представлены в формате ($M \pm SD$), где M – средняя арифметическая, SD – стандартное отклонение. Для выявления значимости различия между средними величинами определялся t-критерий Стьюдента. Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ результатов исследования показывает, что статистически значимые различия ($p > 0,05$) у женщин различных типов телосложения имеются по 7 из изученных параметров (табл. 1).

Таблица 1. Морфометрическая характеристика непарных ветвей аорты у женщин в зависимости от типа телосложения по В.Н. Шевкуненко

Морфометрический параметр	Тип телосложения		
	Долихоморфный (n=29)	Мезоморфный (n=34)	Брахиморфный (n=34)
Длина ЧС, мм	25,2±0,8	26,7±0,9	25,1±0,7
Наибольший диаметр ЧС, мм	7,6±0,1#	7,3±0,1	7,2±0,1
Угол отхождения ЧС, °	36,1±2,5#	38,8±1,8×	44,3±3,1*
Диаметр селезеночной артерии, мм	5,8±0,1	6,2±0,2	6,0±0,1
Диаметр общей печеночной артерии, мм	5,2±0,2	5,2±0,2	5,3±0,2
Диаметр левой желудочной артерии, мм	2,9±0,2	3,2±0,2	2,9±0,2
Расстояние между центрами устьев ЧС и ВБА, мм	16,8±0,6	17,7±0,4	18,1±0,6
Длина основного ствола ВБА, мм	188,6±3,4	197,2±3,3	194,3±3,3
Наибольший диаметр ВБА (начальные отделы), мм	6,6±0,2	6,8±0,1	7,0±0,1
Диаметр ВБА на уровне 5 мм дистальнее устья подвздошно-ободочно-кишечной артерии, мм	4,1±0,7	4,1±0,7	4,3±0,8
Угол отхождения ВБА, °	34,0±2,3#	45,6±2,8×	53,9±2,7*
Аорто-мезентериальное расстояние, мм	9,3±0,6	10,8±0,7×	15,7±1,0*
Расстояние между центрами устьев ВБА и проксимальнее расположенной почечной артерии, мм	9,1±1,0	10,0±0,8	11,5±1,2
Расстояние между центрами устьев ВБА и НБА, мм	72,2±1,1	73,4±1,3	76,0±1,5
Длина основного ствола НБА, мм	52,1±2,0	56,3±2,5	62,1±2,3*
Наибольший диаметр НБА (начальные отделы), мм	3,6±0,1	3,8±0,1×	4,1±0,1*
Расстояние между центрами устьев НБА и дистальнее расположенной почечной артерии, мм	57,2±1,3	59,9±1,4	58,9±1,5
Расстояние между центром устья НБА и бифуркацией аорты, мм	37,8±1,1#	41,3±1,1	42,0±1,6*

Примечание: * – различия с группой долихоморфов; # – различия с группой мезоморфов; × – различия с группой брахиморфов (p<0,05)

Наибольший диаметр НБА достоверно изменяется в зависимости от типа телосложения у женщин и своих максимальных значений достигает у брахиморфов. Значения наибольшего диаметра чревного ствола, наоборот, больше у долихоморфов (в среднем на 0,3 мм). Длина основного ствола НБА также статистически значимо (p<0,05) больше у брахиморфов по сравнению с другими типами телосложения. Различия в значениях данного показателя составляют 10 мм между крайними формами. При этом длина ЧС и длина основного ствола ВБА типовых особенностей не имеют.

Аорто-мезентериальное расстояние, которое было измерено как наибольшее расстояние между указанными сосудами на уровне горизонтальной части двенадцатиперстной кишки, у долихоморфов в среднем равняется 9,3±0,6 мм, в то время как у мезоморфов – 10,8±0,7 мм, а у брахиморфов – 15,7±1,0 мм. Статистически значимая разница (p<0,05) между крайними типами телосложения составляет 6,4 мм. Аналогичным образом можно охарактеризовать типовые особенности расстояния между центром начала НБА и бифуркацией аорты, значения которого у долихоморфов были минимальны – 37,8±1,1 мм, а у брахиморфов -максимальны – 42,0±1,6 мм.

Следует отметить, что между изученными группами наибольшие различия выявлены по изученным угловым параметрам (рис. 1).

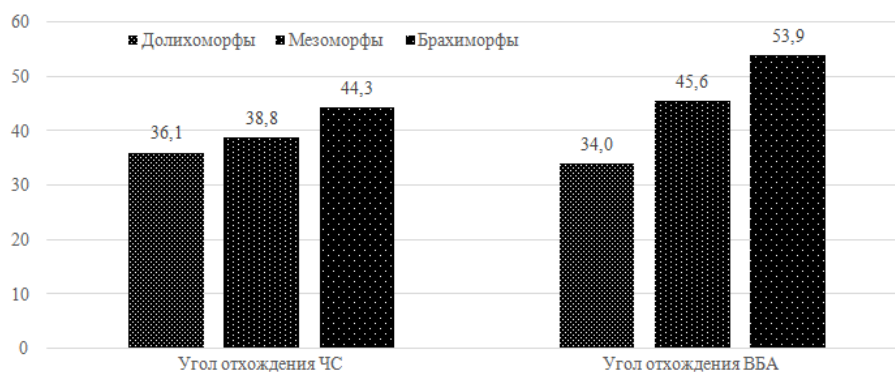


Рис. 1. Средние значения изученных угловых параметров в зависимости от типа телосложения по В.Н. Шевкуненко. ЧС – чревный ствол, ВБА – верхняя брыжеечная артерия

Так, у долихоморфов значения угла отхождения чревного ствола составили в среднем $36,1 \pm 2,5$ мм, у брахиморфов – $44,3 \pm 3,1$ мм, т.е. на 8,2 мм больше (в процентном соотношении – на 22,7% больше). Значения угла отхождения ВБА у долихоморфов равнялись $34,0 \pm 2,3$ мм, в то время как у брахиморфов – $53,9 \pm 2,7$ мм (на 19,9 мм или на 58,5% больше).

Анализ результатов исследования показывает, что статистически значимые различия у женщин различных типов телосложения имеются по 11 из изученных параметров (табл. 2). Типовые различия наибольшего диаметра чревного ствола, селезеночной, общей печеночной артерий, наибольшего диаметра ВБА и НБА не столь выражены и составляют в среднем 0,4 мм. Диаметр левой желудочной артерии не зависит от крепости телосложения.

Таблица 2. Морфометрическая характеристика непарных ветвей аорты у женщин в зависимости от типа телосложения по индексу Пинье

Морфометрический параметр	Тип телосложения		
	Астенический (n=32)	Нормостенический (n=37)	Гиперстенический (n=28)
Длина ЧС, мм	$25,3 \pm 0,7$	$25,2 \pm 0,9$	$26,5 \pm 0,6$
Наибольший диаметр ЧС, мм	$7,2 \pm 0,1\#$	$7,6 \pm 0,2 \times$	$7,2 \pm 0,1$
Угол отхождения ЧС, °	$33,2 \pm 2,1$	$35,3 \pm 2,3 \times$	$49,7 \pm 2,8^*$
Диаметр селезеночной артерии, мм	$5,7 \pm 0,2\#$	$6,3 \pm 0,2$	$6,1 \pm 0,1^*$
Диаметр общей печеночной артерии, мм	$5,1 \pm 0,1$	$5,3 \pm 0,2$	$5,2 \pm 0,2$
Диаметр левой желудочной артерии, мм	$2,8 \pm 0,1$	$3,3 \pm 0,2$	$3,0 \pm 0,2$
Расстояние между центрами устьев ЧС и ВБА, мм	$17,4 \pm 0,4$	$17,8 \pm 0,6$	$17,7 \pm 0,5$
Длина основного ствола ВБА, мм	$192,0 \pm 3,8$	$192,2 \pm 3,1$	$200,0 \pm 4,2$
Наибольший диаметр ВБА (начальные отделы), мм	$6,7 \pm 0,2^*$	$6,6 \pm 0,2$	$6,7 \pm 0,3$
Диаметр ВБА на уровне 5 мм дистальнее устья подвздошно-ободочно-кишечной артерии, мм	$4,0 \pm 0,2\#$	$4,3 \pm 0,2$	$4,3 \pm 0,2^*$
Угол отхождения ВБА, °	$33,1 \pm 1,7$	$38,7 \pm 2,2 \times$	$59,1 \pm 2,4 \times$
Аорто-мезентериальное расстояние, мм	$8,1 \pm 0,2\#$	$10,2 \pm 0,6 \times$	$17,0 \pm 1,2^*$
Расстояние между центрами устьев ВБА и проксимальнее расположенной почечной артерии, мм	$9,8 \pm 1,1$	$8,6 \pm 0,9 \times$	$11,6 \pm 0,8$
Расстояние между центрами устьев ВБА и НБА, мм	$74,6 \pm 1,6$	$71,8 \pm 1,1 \times$	$76,1 \pm 1,6$
Длина основного ствола НБА, мм	$53,1 \pm 2,2$	$54,4 \pm 2,2 \times$	$62,3 \pm 2,5\#$
Наибольший диаметр НБА (начальные отделы), мм	$3,4 \pm 0,1$	$3,6 \pm 0,1 \times$	$4,1 \pm 0,1^*$
Расстояние между центрами устьев НБА и дистальнее расположенной почечной артерии, мм	$58,1 \pm 1,2$	$57,3 \pm 1,3$	$60,2 \pm 1,3$
Расстояние между центром устья НБА и бифуркацией аорты, мм	$38,9 \pm 1,0$	$40,1 \pm 1,6$	$42,2 \pm 1,1^*$

Примечание: * – различия с группой астенического типа; # – различия с группой нормостенического типа; × – различия с группой гиперстенического типа ($p < 0,05$)

Длина основного ствола НБА также имеет выраженные типовые особенности. В группе астеников данный параметр равняется $53,1 \pm 2,2$ мм, а в группе гиперстеников – на 9,2 мм больше – $62,3 \pm 2,5$ мм. При этом длина чревного ствола и основного ствола ВБА не зависит от крепости телосложения.

Расстояние между центрами устьев верхней и нижней брыжеечных артерий имеет статистически достоверные различия между группами нормо- и гиперстеников, которые в среднем составляют 4,3 мм. Расстояние между центрами устьев верхней брыжеечной и проксимальнее расположенной почечной артерии также различается только между нормо- и гиперстениками (на 3 мм), в то время по расстоянию между центром устья нижней брыжеечной артерии и бифуркацией аорты достоверные различия имеются между астениками и гиперстениками - у последних значения данного параметра на 3,3 мм больше. Аорто-мезентериальное расстояние достоверно различается между всеми группами, выделенными по индексу Пинье. В группе астеников значения данного показателя составляют $8,1 \pm 0,2$ мм, в группе нормостеников – $10,2 \pm 0,6$ мм (на 2,1 мм больше, чем у астеников), а в группе гиперстеников – $17,0 \pm 1,2$ мм (на 8,9 мм больше, чем у астеников).

В группах, систематизированных по значению индекса Пинье, наибольшие различия наблюдаются по угловым параметрам. Так, угол отхождения чревного ствола в группе нормостеников в среднем на $2,1^\circ$ больше, чем у астеников (в процентном отношении – на 6,3%), а у гиперстеников – на $16,5^\circ$ (на 49,7% больше). Различия в значениях угла отхождения ВБА между крайними типами телосложения по Пинье достигают 26° , что в процентном соотношении составляет 78,5% (рис. 2).

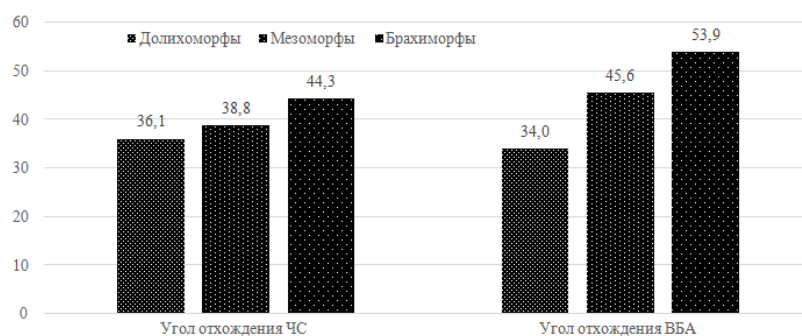


Рис. 2. Средние значения изученных угловых параметров в зависимости от типа телосложения по Пинье. ЧС – чревный ствол, ВБА – верхняя брыжеечная артерия

При интерпретации полученных данных следует, в первую очередь, обратить внимание на то, что классификация В.Н. Шевкуненко отражает в большей степени линейные параметры тела, а индекс Пинье – еще и объемные (обхват груди, массу тела). Поэтому последний обеспечивает большее количество различий сравниваемых параметров, в том числе, зависящих от типа и степени развития абдоминальной жировой клетчатки. Вероятно, данное обстоятельство объясняет тот факт, что между типами телосложения по В.Н. Шевкуненко имеется меньше статистически значимых различий по параметрам непарных ветвей аорты, а между конституциональными типами, выделенными с использованием индекса Пинье, имеются существенные значимые различия по большинству из изученных морфометрических параметров.

Сравнительный анализ линейных и угловых параметров непарных ветвей брюшной аорты показывает наличие достоверных различий у женщин разных типов телосложения. Наиболее информативные данные получены при использовании индекса Пинье.

Следует отметить, что знание различных вариантов строения непарных ветвей брюшной аорты и их морфометрических характеристик имеют не только анатомический интерес, но и клиническое значение при проведении ангиографии, оперативных вмешательств на органах гастро-спленопанкреато-дуоденальной зоны и лимфодиссекции.

Заключение

Таким образом, установлено, что типы телосложения по В.Н. Шевкуненко имеют меньше статистически значимых морфометрических различий брюшной части аорты и ее непарных ветвей. А между конституциональными типами, выделенными с использованием индекса Пинье, имеются существенные достоверные различия по подавляющему большинству из изученных морфометрических параметров.

Полагаем, что данное обстоятельство связано с тем, что классификация В.Н. Шевкуненко отражает в большей степени линейные параметры тела, а индекс Пинье – еще и объемные (обхват груди, масса тела). Поэтому второй обеспечивает большее количество различий сравниваемых параметров, в том числе, зависящих от типа и степени развития абдоминальной жировой клетчатки.

Литература (references)

1. Анисимова Е.А., Лукина Г.А., Анисимов Г.И. Возрастная изменчивость тотальных размеров тела и типа телосложения женщин // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2014. – Т.4(6). – С. 918-921. [Anisimova E.A., Lukina G.A., Anisimov D.I. *Byulleten' meditsinskikh Internet-konferentsiy*. Bulletin of medical Internet conferences. – 2014. – V4(6). – P. 918-921 (in Russian)]
2. Великорецкий А.Н. Оперативное лечение рака поджелудочной железы. Москва: Издание 1-го Московского медицинского института им. И.М. Сеченова, 1959. – 176 с. [Velikoretskiy A.N. *Operativnoe lechenie raka podzheludochnoj zhelezy*. Surgical treatment of pancreatic cancer. Moscow: Publication of the 1st Moscow medical Institute named after I. M. Sechenov, 1959. – 176 p. (in Russian)]

3. Лубоцкий Д.Н. Основы топографической анатомии. Москва: МЕДГИЗ, Государственное издательство медицинской литературы, 1953. – 647 с. [Lubotskiy D.N. *Osnovy topograficheskoy. anatomii* Basics of topographic anatomy. Moscow: MEDGIZ, State publishing house of medical literature, 1953. – 647 p. (in Russian)]
4. Сапин М.Р. Анатомия человека. Москва: Медицина, 1997. – Т.2. – 560 с. [Sapin M.R. *Anatomiya cheloveka*. Human anatomy. Moscow: Medicine, 1997. – V.2. – 560 p. (in Russian)]
5. Семиошко Н.В. Вариантная анатомия ветвления чревного ствола и прилежащих к нему лимфатических узлов // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2015. – Т.1. – С. 37-42. [Semioshko N.V. *Pediatricheskij vestnik Yuzhnogo Urala*. Pediatric Bulletin of the southern Urals. – 2015. – V.1. – P. 37-42. (in Russian)]
6. Gangam R.R., Lakmala V. A morphometric study of branching pattern of Inferior Mesenteric artery // International Journal of Pharma and Bio Sciences. – 2016. – V.7, N2 – P. 19-25.
7. Malnar D., Klasan G., Miletic D., Bajek S., Vranic T., Arbanas J., Bobinac D., Coklo M. Properties of the Celiac Trunk – Anatomical study // Collegium antropo-logicum. – 2010. – V.34, N3 – P. 917-921.

Информация об авторах

Введенский Даниил Всеволодович – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий курсом оперативной хирургии и топографической анатомии УО «Гомельский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: vdv2032@mail.ru

Гришечкин Вячеслав Юрьевич – студент лечебного факультета УО «Гомельский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: slava.kefir.grishechkin@gmail.com

Микулич Андрей Олегович – ассистент кафедры анатомии человека с курсом оперативной хирургии и топографической анатомии УО «Гомельский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: icach@mail.ru

УДК 616.24

14.01.04 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.13

ИНФОРМАТИВНОСТЬ ВОПРОСНИКОВ САТ И mMRC У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ ПРИ НАЛИЧИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

© Пунин Д.А.

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

Цель. Оценка влияния бронхиальной обструкции, гиперинфляции легких и сердечно-сосудистой патологии на показатели САТ и mMRC теста у больных хронической обструктивной болезнью (ХОБЛ) по данным спирометрии, бодиплетизмографии и аппланационной тонометрии.

Методика. У 95 пациентов с подтвержденным диагнозом ХОБЛ определена выраженность одышки при помощи mMRC вопросника, тяжесть симптоматики по результатам САТ теста. Для оценки параметров легочной вентиляции выполнена бодиплетизмография и спирометрия с бронхолитическим тестом. Аппланационная тонометрия выполнена у 73 пациентов.

Результаты. Была выявлена зависимость выраженности результатов mMRC и САТ тестов от объема форсированного выдоха за первую секунду, бронхиального сопротивления и от жизненной емкости легких и отсутствие зависимости от функциональной остаточной емкости легких. Большая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний выявлялась у пациентов с выраженной симптоматикой по данным САТ теста, что сопровождалось большим уровнем артериального давления и худшей эффективностью коронарного кровотока в этой группе. В то же время распространенность сердечно-сосудистых заболеваний была сопоставима в группах пациентов с различной выраженностью одышки по результатам mMRC теста.

Заключение. Результаты САТ и mMRC в большей степени зависят от выраженности бронхиальной обструкции, чем от гиперинфляции легких. Наличие сопутствующей патологии может оказать влияние на результаты вышеперечисленных тестов. САТ тест может быть использован в качестве суррогатного маркера, указывающего на высокую вероятность сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов ХОБЛ с выраженными симптомами.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, mMRC, САТ, спирометрия, бодиплетизмография, аппланационная тонометрия

INFORMATIVE VALUE OF CAT AND mMRC QUESTIONNAIRES IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND CONCOMINANT CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

Punin D.A.

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

Objective. To assess the influence of bronchial obstruction, pulmonary hyperinflation, and cardiovascular pathology on the results of CAT and mMRC test in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) using spirometry, bodyplethysmography, and applanation tonometry methods.

Methods. The severity of dyspnea was determined with mMRC questionnaire and the severity of symptoms was assessed with CAT test in 95 patients with confirmed diagnosis of COPD. Bodyplethysmography and spirometry with a bronchodilator test were performed to measure the parameters of pulmonary ventilation. Applanation tonometry was performed in 73 patients.

Results. The results of mMRC and CAT tests were dependant on the volume of forced expiration in the first second, bronchial resistance and vital capacity values. There were no links between the results of both mMRC and CAT tests and functional residual capacity. A higher prevalence of cardiovascular diseases (CVD) was detected in patients with severe symptoms according to CAT test, which was accompanied by a higher level of blood pressure and worse effectiveness of coronary blood flow in this

group. At the same time, the prevalence of CVD was comparable in groups of patients with various severity of dyspnea according to the results of mMRC test.

Conclusion. The results of CAT and mMRC are more dependent on the severity of bronchial obstruction than on lung hyperinflation. The presence of concomitant pathology may affect the results of the above tests. The CAT test can be used as a surrogate marker, indicating a higher probability of cardiovascular disease in patients with COPD with severe symptoms.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, mMRC, CAT, spirometry, body plethysmography, applanation tonometry

Введение

Для оценки выраженности симптомов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в настоящее время применяется значительное количество различных опросников, наибольшую распространенность из которых получили модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки (*Modified Medical Research Council Scale* – mMRC) и тест оценки ХОБЛ (*COPD Assessment Test* – CAT).

Тест mMRC направлен на оценку одышки как основного и наиболее тягостного для пациентов симптома ХОБЛ, связанного с бронхообструкцией. Одышка является одним из основных симптомов (ХОБЛ) и регистрируется более, чем у 80% пациентов, при этом умеренно и тяжело выраженная одышка наблюдается практически у каждого второго пациента [6]. Одышка ограничивает физическую активность и ухудшает качество жизни пациентов с ХОБЛ и является основной причиной обращений за медицинской помощью [2, 9]. CAT-тест предназначен для оценки целого комплекса симптомов, таких как одышка, кашель, наличие мокроты, стеснение в грудной клетке, переносимость физической нагрузки и других. Следует отметить, что указанные симптомы, характерные для ХОБЛ, могут встречаться при ряде соматических заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность и других состояниях. В связи с этим, учитывая возраст пациентов и широкую распространенность патологии сердечно-сосудистой системы при ХОБЛ [8, 11], чрезвычайно важно правильно интерпретировать полученные результаты, которые могут с одной стороны быть важным информационно-диагностическим материалом для оценки тяжести ХОБЛ, с другой стороны дать информацию о наличии сопутствующей патологии с аналогичными клиническими симптомами. Учитывая наличие в арсенале доктора двух популярных тестов, важно определить их сравнительную информативность применительно к «чистой» ХОБЛ, и ХОБЛ с наличием коморбидных состояний, особенно обусловленных патологией сердечно-сосудистой системы.

Цель исследования – оценка влияния бронхиальной обструкции, гиперинфляции легких и сердечно-сосудистой патологии на показатели CAT и mMRC теста у больных ХОБЛ по данным спирометрии, бодиплетизмографии и аппланационной тонометрии.

Методика

Было обследовано 95 пациентов с подтвержденным диагнозом ХОБЛ на базе пульмонологического отделения ОГБУЗ СОКБ и ОГБУЗ КБ №1 в возрасте от 43 до 83 лет, медиана [интерквартильный размах (ИКР)]: 64 [60; 69] лет.

Критерии включения пациентов в исследование: наличие подтвержденного диагноза ХОБЛ; возраст пациентов старше 40 лет; отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 70%; согласие пациента на проведение исследования. Критерии исключения из исследования: наличие нарушений ритма сердца, при которых невозможно качественное проведение аппланационной тонометрии (фибрилляция предсердий, частые экстрасистолы); отсутствие кооперации пациента при проведении исследований.

Выраженность симптоматики оценивалась при проведении CAT теста, mMRC вопросник применялся для оценки выраженности одышки. Табачная нагрузка определялась при проведении опроса пациента и выражалась в количестве пачка/лет. У всех пациентов проведено измерение сатурации крови (SatO₂) в положении сидя после 10 минутного отдыха. Параметры легочной вентиляции определялись методом бодиплетизмографии и спирометрии с бронхолитическим тестом. В качестве бронхолитика был использован аэрозоль сальбутамол 100 мкг/доза, 4 дозы; препарат применялся ингаляционно с использованием спейсера. Исследования проводились на фоне предварительной отмены ингаляционной бронхолитической терапии на время действия препаратов.

При проведении спирометрии определялись следующие параметры: объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁); модифицированный индекс Тиффно (индекс Генслера), равный умноженному на 100% отношению ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких (ОФВ₁/ФЖЕЛ).

Методом бодиплетизмографии измерялись следующие параметры: бронхиальное сопротивление (БС); жизненная емкость легких (ЖЕЛ); емкость вдоха (Е_{вд}); резервный объем выдоха (РО_{вд}); функциональная остаточная емкость легких (ФОЕ); остаточный объем легких (ООЛ); общая емкость легких (ОЕЛ). Рассчитывался вклад ООЛ в ОЕЛ в процентном отношении (ООЛ/ОЕЛ). ОФВ₁, ЖЕЛ, ФОЕ, ООЛ, ОЕЛ измерялись в виде абсолютных величин (в литрах) и в виде относительных значений (процент от должного значения).

Оценка эффективности коронарного кровотока проведена методом аппланационной тонометрии (Sphygmo Cor) у 73 пациентов. Исследование проводилось в положении сидя после 10 минутного отдыха. Перед проведением исследования отменялась бронхолитическая терапия на время действия препаратов. Аппланационная тонометрия выполнялась утром до приема пациентом гипотензивной терапии.

Методом аппланационной тонометрии определялись следующие параметры: уровни периферического систолического (САД), диастолического (ДАД) и пульсового (ПД) артериального давления; уровни центрального систолического (САД_ц), диастолического (ДАД_ц) и пульсового (ПД_ц) артериального давления; частота сердечных сокращений (ЧСС); длительность систолы, диастолы, отношение длительности диастолы к длительности сердечного цикла (ED, DD, DD%); среднее центральное давление в систолу (C_{MPS}) и в диастолу (C_{MPD}); центральный индекс времени напряжения (C_{TTI}); центральный индекс времени диастолического давления (C_{DPTI}); центральный коэффициент субэндокардиальной жизнеспособности (C_{SEVR}).

Центральный индекс времени напряжения (C_{TTI}) отражает потребность миокарда в кислороде или нагрузку на миокард и рассчитывается как площадь под систолической частью пульсовой кривой [10]. Площадь под диастолической частью пульсовой кривой (C_{DPTI}) характеризует субэндокардиальную перфузию. Параметр C_{SEVR}, равный отношению C_{DPTI} к C_{TTI}, выраженному в процентах, является показателем эффективности коронарного кровотока [1, 13].

Результаты исследования представлены в виде Me [ИКР], где Me – медиана, ИКР – интерквартильный размах. Сравнение групп пациентов проведено с использованием критерия Краскела Уоллиса с проведением апостериорных сравнений критерием Данна. Проверка статистических гипотез проводилась при уровне значимости p<0,05. Статистическая обработка проведена с использованием MS Office Excel 2007 и Statistica 10.

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе исследования пациенты были разделены на три группы по уровню САТ в соответствии с классификационными критериями уровня симптоматики по GOLD 2019. В первую группу вошли 19 пациентов с САТ<10 баллов, во вторую – 34 пациента с САТ от 10 до 20 баллов, в третью – 42 пациента с САТ>20 баллов. Полученные группы пациентов не отличались по возрасту, стажу курения, антропометрическим данным. При более выраженной симптоматике определялись более низкие значения сатурации крови. В первой группе количество пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) было меньше, чем во второй и третьей группах. Количество пациентов с ССЗ в первой группе составило 9 (47,4%), во второй группе – 24 (70,6%) и в третьей группе 31 (73,8%). Характеристика групп пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика групп пациентов в зависимости от выраженности симптоматики по данным САТ теста

Параметр	Группа 1 (САТ<10)	Группа 2 (САТ=10-20)	Группа 3 (САТ>20)	P
Возраст	64 [61; 67]	64 [58; 67]	63 [58; 70]	0,9067
Рост, см	172 [168; 178]	171 [167; 174]	173 [169; 176]	0,2314
Масса тела, кг	75 [68; 87]	71 [64; 84]	76 [61; 85]	0,7313
ИМТ, кг/м ²	25 [23; 27]	24 [22; 28]	24 [21; 28]	0,9135
Табачная нагрузка, пачка/лет	45 [35; 55]	44 [34; 56]	50 [36; 65]	0,3062
SatO ₂ ¹ , %	95 [95; 96]	95 [93; 96]	94 [93; 95]	0,0220

Примечания: ¹ – Различия статистически значимы между группами 1 и 3 при p<0,05; ИМТ – индекс массы тела, САТ – тест оценки ХОБЛ, SatO₂ – сатурация крови

По данным САТ теста были выявлены статистически значимые различия в исходных и постбронхолитических значениях БС, ЖЕЛ, $E_{вд}$, $ОФВ_1$, а также в исходных значениях ООЛ/ОЕЛ между группами пациентов с разной выраженностью симптоматики. Постбронхолитические значения ООЛ/ОЕЛ и $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ отличались на уровне тенденции. ФОЕ, ООЛ, ОЕЛ и $PO_{вд}$ были сопоставимы в данных группах. Результаты представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 2. Результаты исходной бодиплетизмографии у пациентов в зависимости от выраженности симптоматики по данным САТ теста

Параметр	Группа 1 (САТ<10)	Группа 2 (САТ=10-20)	Группа 3 (САТ>20)	P
БС ¹ , кПа*с/л	0,47 [0,36; 0,6]	0,53 [0,39; 0,72]	0,68 [0,57; 0,85]	0,0030
ФОЕ, %	164 [133; 177]	164 [140; 181]	160 [146; 175]	0,9358
ФОЕ, л	5,5 [4,6; 6,5]	5,7 [4,9; 6,3]	5,7 [4,9; 6,3]	0,9497
ООЛ, %	197 [144; 221]	185 [173; 219]	202 [167; 222]	0,5067
ООЛ, л	4,7 [3,6; 5,4]	4,4 [4,2; 5,1]	4,9 [4,1; 5,4]	0,5622
ОЕЛ, %	130 [124; 142]	129 [116; 138]	122 [115; 135]	0,3492
ОЕЛ, л	8,7 [7,8; 9,7]	8,3 [7,4; 8,9]	8,7 [7,3; 9,2]	0,3631
ООЛ/ОЕЛ ² , %	53 [45; 58]	55 [49; 63]	59 [54; 63]	0,0201
ЖЕЛ ² , %	102 [89; 121]	93 [79; 102]	80 [69; 93]	0,0007
ЖЕЛ ² , л	3,8 [3,6; 4,7]	3,7 [2,9; 4,3]	3,4 [2,6; 3,9]	0,0093
$ОФВ_1^2$, %	52 [46; 64]	47 [41; 56]	41 [32; 48]	0,0010
$ОФВ_1^2$, л	1,6 [1,44; 1,75]	1,44 [1,15; 1,76]	1,22 [0,91; 1,48]	0,0040
$ОФВ_1/ФЖЕЛ$, %	48 [38; 54]	49 [41; 53]	43 [37; 48]	0,1064
$E_{вд}^2$, л	3 [2,6; 3,7]	2,7 [2,2; 3,3]	2,5 [1,9; 3,2]	0,0353
$PO_{вд}$, л	1,01 [0,74; 1,28]	1,01 [0,52; 1,34]	0,83 [0,61; 1,05]	0,1442

Примечания: ¹ – Различия статистически значимы между группами 1 и 3, 2 и 3 при $p < 0,05$, ² – различия статистически значимы между группами 1 и 3 при $p < 0,05$; БС – бронхиальное сопротивление, $E_{вд}$ – емкость вдоха, ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ОЕЛ – общая емкость легких, ООЛ – остаточный объем легких, ООЛ/ОЕЛ – вклад ООЛ в ОЕЛ в процентном отношении, $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за первую секунду, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ – модифицированный индекс Тиффно (индекс Генслера), $PO_{вд}$ – резервный объем выдоха, ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких

Таблица 3. Результаты бодиплетизмографии после приема бронхолитика у пациентов в зависимости от выраженности симптоматики по данным САТ теста

Параметр	Группа 1 (САТ<10)	Группа 2 (САТ=10-20)	Группа 3 (САТ>20)	P
БС ¹ , кПа*с/л	0,36 [0,29; 0,47]	0,38 [0,28; 0,48]	0,56 [0,33; 0,71]	0,0073
ФОЕ, %	152 [128; 175]	151 [129; 162]	146 [139; 158]	0,9934
ФОЕ, л	5,4 [4,4; 6,1]	5,2 [4,4; 5,5]	5,2 [4,7; 5,7]	0,9034
ООЛ, %	163 [141; 188]	175 [148; 196]	170 [152; 192]	0,6070
ООЛ, л	4 [3,4; 4,5]	4,2 [3,6; 4,4]	4,1 [3,6; 4,6]	0,8154
ОЕЛ, %	129 [121; 145]	126 [116; 137]	122 [112; 132]	0,1305
ОЕЛ, л	8,5 [7,9; 9,8]	8,2 [7,3; 8,8]	8 [7,3; 9]	0,2680
ООЛ/ОЕЛ ² , %	47 [43; 50]	51 [47; 56]	51 [45; 59]	0,0710
ЖЕЛ ² , %	122 [98; 130]	102 [90; 109]	90 [82; 106]	0,0014
ЖЕЛ ² , л	4,5 [3,8; 5,3]	4 [3,4; 4,4]	3,8 [3,1; 4,5]	0,0156
$ОФВ_1^1$, %	60 [54; 70]	55 [46; 61]	48 [40; 56]	0,0035
$ОФВ_1^2$, л	1,79 [1,62; 2,14]	1,59 [1,38; 2]	1,45 [1,07; 1,81]	0,0319
$ОФВ_1/ФЖЕЛ$, %	46 [39; 59]	50 [44; 56]	43 [38; 50]	0,0831
$E_{вд}^2$, л	3,3 [2,7; 4,2]	3,1 [2,7; 3,5]	2,7 [2,3; 3,3]	0,0419
$PO_{вд}$, л	1,07 [0,97; 1,53]	0,76 [0,52; 1,32]	0,96 [0,75; 1,24]	0,1869

Примечания: ¹ – Различия статистически значимы между группами 1 и 3, 2 и 3 при $p < 0,05$; ² – различия статистически значимы между группами 1 и 3 при $p < 0,05$; БС – бронхиальное сопротивление, $E_{вд}$ – емкость вдоха, ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ОЕЛ – общая емкость легких, ООЛ – остаточный объем легких, ООЛ/ОЕЛ – вклад ООЛ в ОЕЛ в процентном отношении, $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за первую секунду, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ – модифицированный индекс Тиффно (индекс Генслера), $PO_{вд}$ – резервный объем выдоха, ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких

Аппланационная тонометрия была выполнена у 14 пациентов из первой группы, у 29 пациентов из второй и у 30 пациентов из третьей группы. У пациентов второй и третьей группы определялись более высокие показатели периферического и центрального САД, а также более низкие показатели эффективности коронарного кровотока в сравнении с первой группой. Наблюдались более низкие значения ДАД и ПД у пациентов первой группы, но данные различия были статистически не значимы. Возможно, это связано с небольшой численностью групп. Кроме того, определялись

более высокие значения относительной длительности диастолы (DD%) в первой группе. Результаты аппланационной тонометрии представлены в табл. 4.

Таблица 4. Результаты аппланационной тонометрии у пациентов с ХОБЛ в зависимости от выраженности симптоматики по данным САТ теста

Параметр	Группа 1 (САТ<10)	Группа 2 (САТ=10-20)	Группа 3 (САТ>20)	P
Периферическая гемодинамика				
САД ¹ , мм рт. ст.	121 [116; 127]	133 [125; 144]	134 [123; 150]	0,0099
ДАД, мм рт. ст.	75 [72; 82]	84 [78; 90]	82 [71; 93]	0,0960
ПД, мм рт. ст.	45 [40; 48]	50 [43; 55]	53 [43; 60]	0,0773
Центральная гемодинамика				
ЧСС, уд./мин	70 [63; 79]	78 [71; 85]	77 [69; 87]	0,0915
САД _ц ¹ , мм рт. ст.	110 [105; 118]	121 [111; 130]	118 [112; 137]	0,0304
ДАД _ц , мм рт. ст.	76 [72; 83]	85 [79; 92]	83 [71; 94]	0,0837
ПД _ц , мм рт. ст.	31 [29; 39]	36 [30; 42]	36 [33; 46]	0,1712
ED, мс	276 [262; 280]	273 [250; 287]	278 [257; 294]	0,7881
DD ² , мс	588 [508; 647]	480 [441; 548]	497 [408; 589]	0,0297
DD% ¹ , %	68 [66; 70]	64 [62; 66]	64 [62; 67]	0,0037
С_MPS ¹ , мм рт. ст.	100 [94; 108]	113 [101; 119]	108 [102; 124]	0,0262
С_MPD ² , мм рт. ст.	86 [80; 92]	96 [89; 103]	93 [84; 104]	0,0370
С_TTI ¹ , мм рт. ст.*с/мин	1909 [1781; 2088]	2415 [2147; 2693]	2437 [2051; 2828]	0,0009
С_DPTI, мм рт. ст.*с/мин	3544 [3234; 3679]	3633 [3466; 4047]	3733 [3223; 4030]	0,4675
С_SEVR ¹ , %	181 [173; 191]	151 [141; 170]	149 [136; 175]	0,0022

Примечания: ¹ – Различия статистически значимы между группами 1 и 2, 1 и 3 при p<0,05; ² – различия статистически значимы между группами 1 и 2 при p<0,05; ДАД – периферическое диастолическое артериальное давление, ДАД_ц – центральное диастолическое артериальное давление, ПД – периферическое пульсовое артериальное давление, ПД_ц – центральное пульсовое артериальное давление, САД – периферическое систолическое артериальное давление, САД_ц – центральное систолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений; С_DPTI – центральный индекс времени диастолического давления, С_MPD – среднее центральное давление в диастолу, С_MPS – среднее центральное давление в систолу, С_SEVR – центральный коэффициент субэндокардиальной жизнеспособности, С_TTI – центральный индекс времени напряжения, DD – длительность диастолы, DD% – отношение длительности диастолы к длительности сердечного цикла, ED – длительность систол

На следующем этапе исследования пациенты были разделены на 4 группы по результатам mMRC теста. В первой группе были объединены 6 пациентов с mMRC = 0 и 19 пациентов с mMRC = 1; во вторую группу вошли 23 пациента с mMRC = 2; в третью – 22 пациента с mMRC = 3; в четвертую – 25 пациентов с mMRC = 4. Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, стажу курения, антропометрическим данным. У пациентов с более выраженной одышкой по данным mMRC теста наблюдались более низкие значения сатурации крови. Количество пациентов с ССЗ было сопоставимо в данных группах и составило 16 (64%) в первой группе, 16 (69,6%) во второй группе, 15 (68,2%) в третьей группе и 17 (68%) в четвертой группе. Характеристика полученных групп пациентов представлена в табл. 5.

Таблица 5. Характеристика групп пациентов в зависимости от выраженности симптоматики по данным mMRC теста

Параметр	Группа 1 (mMRC 0, 1)	Группа 2 (mMRC 2)	Группа 3 (mMRC 3)	Группа 4 (mMRC 4)	P
Возраст	65 [61; 68]	64 [57; 67]	63 [60; 68]	64 [61; 70]	0,5698
Рост, см	173 [169; 175]	174 [172; 178]	171 [168; 173]	170 [166; 173]	0,1152
Масса тела, кг	72 [68; 84]	74 [68; 87]	65 [60; 81]	80 [60; 88]	0,3856
ИМТ, кг/м ²	25 [24; 27]	25 [22; 28]	23 [21; 27]	25 [22; 29]	0,4472
Табачная нагрузка, пачка/лет	42 [35; 50]	45 [30; 58]	54 [44; 65]	50 [35; 56]	0,2406
SatO ₂ ¹ , %	95 [95; 96]	95 [94; 96]	95 [94; 95]	94 [91; 95]	0,0007

Примечания: ¹Различия статистически значимы между группами 1 и 4 при p<0,05; ИМТ – индекс массы тела, mMRC – модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки, SatO₂ – сатурация крови

Статистически значимые различия в исходных и постбронхолитических значениях БС, ЖЕЛ, E_{вд}, ООЛ/ОЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ и исходных значениях ООЛ были выявлены между группами пациентов с разной выраженностью симптоматики по данным mMRC теста. Остальные параметры

легочной вентиляции были сопоставимы в данных группах. Результаты представлены в табл. 6 и 7.

Таблица 6. Результаты исходной бодиплетизмографии у пациентов в зависимости от выраженности симптоматики по данным mMRC теста

Параметр	Группа 1 (mMRC 0, 1)	Группа 2 (mMRC 2)	Группа 3 (mMRC 3)	Группа 4 (mMRC 4)	P
БС ¹ , кПа*с/л	0,46 [0,37; 0,57]	0,47 [0,38; 0,64]	0,61 [0,51; 0,77]	0,83 [0,66; 1,00]	<0,0001
ФОЕ, %	155 [132; 168]	157 [145; 177]	159 [139; 192]	169 [157; 189]	0,1842
ФОЕ, л	5,5 [4,8; 6,0]	5,8 [5,0; 6,2]	5,5 [4,5; 6,4]	6,0 [5,2; 6,8]	0,1986
ООЛ ² , %	183 [153; 197]	191 [172; 219]	189 [165; 222]	210 [185; 232]	0,0543
ООЛ ² , л	4,3 [3,8; 4,9]	4,7 [4,1; 5,1]	4,4 [3,8; 5,4]	5,1 [4,6; 6,3]	0,0331
ОЕЛ, %	129 [121; 137]	124 [116; 135]	120 [113; 137]	130 [120; 146]	0,5883
ОЕЛ, л	8,7 [7,7; 9,5]	8,4 [7,6; 9,1]	7,9 [7,2; 8,9]	8,6 [7,8; 9,2]	0,5418
ООЛ/ОЕЛ ³ , %	51 [46; 55]	57 [53; 60]	59 [54; 64]	61 [56; 66]	0,0002
ЖЕЛ ⁴ , %	102 [92; 121]	89 [77; 98]	81 [71; 96]	79 [68; 94]	0,0001
ЖЕЛ ⁴ , л	4,3 [3,8; 4,6]	3,7 [3,3; 4,2]	3,2 [2,9; 3,8]	3,1 [2,4; 3,5]	0,0001
ОФВ ₁ ⁵ , %	57 [49; 64]	45 [43; 51]	41 [34; 46]	35 [29; 45]	<0,0001
ОФВ ₁ ⁵ , л	1,73 [1,48; 1,98]	1,49 [1,19; 1,62]	1,18 [0,99; 1,41]	0,92 [0,68; 1,47]	<0,0001
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ ¹ , %	47 [42; 55]	49 [41; 54]	42 [37; 50]	43 [33; 48]	0,0123
Е _{вд} ³ , л	3,2 [2,9; 3,7]	2,8 [2,4; 3,0]	2,5 [2,3; 3,0]	2,2 [1,8; 2,9]	0,0005
РО _{выд} , л	1,01 [0,60; 1,36]	0,88 [0,65; 1,24]	0,89 [0,59; 1,20]	0,74 [0,60; 1,06]	0,3299

Примечания: ¹ – Различия статистически значимы между группами 1 и 4, 2 и 4 при p<0,05; ² – различия статистически значимы между группами 1 и 4 при p<0,05; ³ – различия статистически значимы между группами 1 и 3, 1 и 4 при p<0,05; ⁴ – различия статистически значимы между группами 1 и 2, 1 и 3, 1 и 4 при p<0,05; ⁵ – различия статистически значимы между группами 1 и 3, 1 и 4, 2 и 4 при p<0,05; БС – бронхиальное сопротивление, Е_{вд} – емкость вдоха, ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ОЕЛ – общая емкость легких, ООЛ – остаточный объем легких, ООЛ/ОЕЛ – вклад ООЛ в ОЕЛ в процентном отношении, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ОФВ₁/ФЖЕЛ – индекс Генслера, РО_{выд} – резервный объем выдоха, ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких

Таблица 7. Результаты бодиплетизмографии после приема бронхолитика у пациентов в зависимости от выраженности симптоматики по данным mMRC теста

Параметр	Группа 1 (mMRC 0, 1)	Группа 2 (mMRC 2)	Группа 3 (mMRC 3)	Группа 4 (mMRC 4)	P
БС ¹ , кПа*с/л	0,34 [0,3; 0,43]	0,33 [0,26; 0,43]	0,51 [0,34; 0,62]	0,66 [0,53; 0,77]	<0,0001
ФОЕ, %	145 [128; 158]	152 [132; 158]	142 [136; 157]	154 [139; 178]	0,3604
ФОЕ, л	5,2 [4,4; 5,5]	5,3 [4,6; 5,5]	5,1 [4; 5,6]	5,4 [4,7; 6,3]	0,4570
ООЛ, %	161 [141; 175]	165 [149; 186]	177 [155; 193]	179 [161; 212]	0,0998
ООЛ, л	4 [3,6; 4,4]	4,1 [3,6; 4,3]	4,3 [3,5; 4,7]	4,5 [3,8; 5,5]	0,1923
ОЕЛ, %	127 [120; 136]	125 [112; 138]	115 [109; 136]	125 [119; 137]	0,4518
ОЕЛ, л	8,6 [8; 9,2]	8,4 [7,4; 9,2]	7,8 [6,8; 8,8]	8,3 [7,6; 8,8]	0,4825
ООЛ/ОЕЛ ² , %	46 [42; 50]	48 [46; 52]	56 [48; 60]	54 [47; 60]	0,0012
ЖЕЛ ² , %	110 [101; 129]	103 [89; 113]	92 [81; 99]	89 [84; 105]	0,0010
ЖЕЛ ² , л	4,5 [4,3; 4,9]	4,2 [3,7; 4,9]	3,6 [3,2; 4,3]	3,6 [2,9; 4,2]	0,0007
ОФВ ₁ ² , %	61 [56; 69]	54 [48; 58]	49 [41; 56]	41 [32; 55]	<0,0001
ОФВ ₁ ² , л	1,86 [1,74; 2,17]	1,58 [1,47; 1,95]	1,46 [1,15; 1,73]	1,17 [0,86; 1,72]	<0,0001
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	49 [41; 58]	48 [42; 55]	48 [39; 53]	42 [34; 46]	0,0454
Е _{вд} ³ , л	3,4 [2,9; 4,1]	3,1 [2,7; 3,5]	2,7 [2,5; 3,3]	2,7 [2,1; 3,0]	0,0008
РО _{выд} , л	1,11 [0,65; 1,54]	1,04 [0,75; 1,4]	0,83 [0,63; 1,02]	1,07 [0,54; 1,45]	0,2471

Примечания: ¹ – Различия статистически значимы между группами 1 и 4, 2 и 4 при p<0,05; ² – различия статистически значимы между группами 1 и 3, 1 и 4 при p<0,05; ³ – различия статистически значимы между группами 1 и 3, 1 и 4, 2 и 4 при p<0,05; БС – бронхиальное сопротивление, Е_{вд} – емкость вдоха, ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ОЕЛ – общая емкость легких, ООЛ – остаточный объем легких, ООЛ/ОЕЛ – вклад ООЛ в ОЕЛ в процентном отношении, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду, ОФВ₁/ФЖЕЛ – индекс Генслера, РО_{выд} – резервный объем выдоха, ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких

Аппланационная тонометрия была выполнена у 20 пациентов из первой группы, у 18 – из второй, у 17 – из третьей и у 18 пациентов из четвертой группы. Результаты аппланационной тонометрии были сопоставимы во всех четырех группах. Результаты представлены в табл. 8.

В проведенном исследовании параметры, характеризующие выраженность обструктивных нарушений, такие как БС и ОФВ₁, оказали влияние на выраженность симптоматики по данным САТ теста и на выраженность одышки по mMRC шкале. Значения ФОЕ не имели значений в группах, сформированных по результатам САТ и mMRC тестов. Как известно, гиперинфляция приводит к уменьшению Е_{вд}, уменьшение Е_{вд} рассматривается многими исследователями в качестве косвенного признака гиперинфляции легких [7]. В данной работе определялись более низкие значения Е_{вд} у пациентов при более выраженной одышке по данным mMRC теста и при более выраженной симптоматике по данным САТ теста, однако зависимость тяжести

симптоматики/одышки от уровня показателя, прямо характеризующего гиперинфляцию, которым является ФОЕ, не наблюдалось. Снижение ЖЕЛ, по-видимому, происходило главным образом за счет уменьшения емкости вдоха и сопровождалось более выраженными субъективными проявлениями одышки по данным mMRC теста и более выраженной симптоматикой по данным САТ теста. Полученные результаты соотносятся с данными, полученными в других исследованиях [12].

Таблица 8. Результаты аппланационной тонометрии у пациентов с ХОБЛ в зависимости от выраженности симптоматики по данным mMRC теста

Параметр	Группа 1 (mMRC 0, 1)	Группа 2 (mMRC 2)	Группа 3 (mMRC 3)	Группа 4 (mMRC 4)	P
Периферическая гемодинамика					
САД, мм рт. ст.	126 [120; 148]	132 [121; 140]	135 [122; 150]	128 [126; 141]	0,9202
ДАД, мм рт. ст.	84 [72; 91]	82 [78; 88]	80 [72; 94]	80 [71; 87]	0,9324
ПД, мм рт. ст.	48 [42; 56]	45 [41; 55]	51 [44; 56]	50 [45; 60]	0,6312
Центральная гемодинамика					
ЧСС, уд./мин	78 [68; 85]	78 [69; 82]	76 [71; 86]	77 [68; 87]	0,9628
САД _ц , мм рт. ст.	116 [108; 135]	121 [110; 129]	123 [109; 131]	118 [113; 121]	0,9633
ДАД _ц , мм рт. ст.	85 [73; 92]	83 [79; 90]	81 [74; 95]	82 [71; 88]	0,9315
ПД _ц , мм рт. ст.	35 [30; 41]	31 [28; 42]	36 [34; 43]	37 [34; 41]	0,5530
ED, мс	275 [263; 296]	274 [252; 295]	277 [250; 287]	277 [259; 287]	0,9770
DD, мс	506 [450; 578]	507 [467; 590]	499 [414; 565]	494 [413; 603]	0,9813
DD%, %	65 [63; 66]	65 [62; 68]	65 [62; 67]	64 [61; 68]	0,9696
С_MPS, мм рт. ст.	107 [98; 125]	108 [100; 117]	113 [100; 120]	107 [102; 109]	0,9796
С_MPD, мм рт. ст.	94 [83; 104]	93 [87; 100]	94 [85; 105]	91 [81; 96]	0,9379
С_ТТИ, мм рт. ст.*с/мин	2357 [2057; 2660]	2262 [1956; 2631]	2349 [2024; 2693]	2189 [2051; 2559]	0,9029
С_DPTI, мм рт. ст.*с/мин	3693 [3338; 4001]	3664 [3508; 3802]	3628 [3234; 4047]	3595 [3223; 4022]	0,9858
С_SEVR, %	157 [146; 174]	155 [143; 173]	160 [140; 172]	155 [131; 182]	0,9682

Примечания: ДАД – периферическое диастолическое артериальное давление, ДАД_ц – центральное диастолическое артериальное давление, ПД – периферическое пульсовое артериальное давление, ПД_ц – центральное пульсовое артериальное давление, САД – периферическое систолическое артериальное давление, САД_ц – центральное систолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений; С_DPTI – центральный индекс времени диастолического давления, С_MPD – среднее центральное давление в диастолу, С_MPS – среднее центральное давление в систолу, С_SEVR – центральный коэффициент субэндокардиальной жизнеспособности, С_ТТИ – центральный индекс времени напряжения, DD – длительность диастолы, DD% – отношение длительности диастолы к длительности сердечного цикла, ED – длительность систолы

Обращает на себя внимание, что при анализе групп пациентов в зависимости от результатов САТ и mMRC тестов, выявлено различное распределение больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями относительно применяемого вопросника для оценки симптоматики. Количество пациентов с ССЗ было сопоставимо в группах с разной выраженностью одышки по данным mMRC теста, в то время как при делении этих пациентов по результатам САТ теста значительно меньший процент лиц с ССЗ выявлялся в группе с САТ<10. Видимо, такая неравномерность распределения пациентов с сердечно-сосудистой патологией объясняется различиями в методологии самих тестов. Если mMRC шкала используется для оценки выраженности одышки, то САТ вопросник включает в себя помимо одышки такие симптомы, как кашель, отхождение мокроты, тяжесть в грудной клетке, переносимость физической нагрузки, качество сна, ощущение усталости. Как известно, некоторые из вышеперечисленных симптомов встречаются не только при ХОБЛ, но и при сердечно-сосудистых заболеваниях. Закономерность различного распределения пациентов в группы ABCD по GOLD при применении тестов САТ и mMRC ранее было показано в ряде опубликованных работ [3-5], при этом выполненная нами работа указывает на возможную причину этого несоответствия, обусловленную влиянием сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой системы на выбор пациентом ответа по предложенному вопроснику. Учитывая большой диапазон вопросов в тесте САТ, отражающих симптомы сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, характерной для данной возрастной когорты, вариабельность ответов в данном тесте может быть выше и логично, что они не всегда сочетаются с результатами mMRC теста. Данный факт объясняет выявленные противоречия и указывает на объективные сложности для правильного выбора врачом группы ABCD для распределения пациентов по GOLD. Результаты аппланационной тонометрии подтверждают полученные данные. У обследованных пациентов с САТ≥10 выявлена большая частота ССЗ, что проявилось более высоким уровнем артериального давления и сниженной эффективностью коронарного кровотока. Исходя из приведенных данных, тест САТ может выступать в виде

суррогатного маркера более высокого риска сердечно-сосудистой патологии у пациентов с наличием выраженной симптоматики. mMRC тест показал себя в качестве вопросника, в меньшей степени зависящего от наличия сопутствующей патологии. Закономерно не было выявлено различий в результатах аппланационной тонометрии у пациентов с различным уровнем одышки по данным mMRC теста.

Заключение

Тесты САТ и mMRC – самостоятельные, не дублирующие друг друга вопросники для оценки степени тяжести симптоматики у пациентов с ХОБЛ. Наличие сопутствующей патологии может оказать влияние на результаты этих тестов и быть объяснением возникающих противоречий при отнесении пациентов в группы ABCD по GOLD по результатам этих тестов. Выраженность симптоматики по данным САТ теста и одышки по результатам mMRC вопросника зависит в большей степени от показателей, характеризующих обструктивные нарушения легочной вентиляции (ОФВ₁ и БС), а также от ЖЕЛ, чем от наличия гиперинфляции легких. САТ тест может быть использован в качестве суррогатного маркера, указывающего на высокую вероятность сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов ХОБЛ с выраженными симптомами.

Литература (references)

1. Buckberg G., Fixler D., Archie J., Hoffman J. Experimental subendocardial ischemia in dogs with normal coronary arteries // *Circulation Research*. – 1972. – V.30. – P. 67-81.
2. Ford E.S., Mannino D.M., Wheaton A.G. et al. Trends in the prevalence of obstructive and restrictive lung function among adults in the United States: findings from the National Health and Nutrition Examination surveys from 1988-1994 to 2007-2010 // *Chest*. – 2013. – V.143. – P. 1395-1406.
3. Huang W.C., Wu M.F., Chen H.C., Hsu J.Y.; TOLD Group. Features of COPD patients by comparing CAT with mMRC: a retrospective, cross-sectional study // *NPJ Primary Care Respiratory Medicine*. – 05.11.2015. URL:<https://www.nature.com/articles/npjpcrm201563>
4. Kim S., Oh J., Kim Y.I. et al. Differences in classification of COPD group using COPD Assessment Test (CAT) or Modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scores: a cross-sectional analyses // *BMC Pulmonary Medicine*. – 03.06.2013. URL:<https://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2466-13-35>
5. Mittal R., Chhabra S.K. GOLD Classification of COPD: discordance in criteria for symptoms and exacerbation risk Assessment // *COPD*. – 2017. – V.14. – P. 1-6.
6. Mullerova H., Lu C., Li H., Tabberer M. Prevalence and burden of breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease managed in primary care // *PLoS One*. – 10.01.2014. URL:<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0085540>
7. O'Donnell D.E., Laveneziana P. Dyspnea and activity limitation in COPD: mechanical factors // *COPD*. – 2007. – V.4. – P. 225-236.
8. Putcha N., Puhan M.A., Hansel N.N. et al. Impact of co-morbidities on self-rated health in self-reported COPD: an analysis of NHANES 2001-2008 // *COPD*. – 2013. – V.10. – P. 324-332.
9. Roche N. Activity limitation: a major consequence of dyspnoea in COPD // *European Respiratory Review*. – 2009. – V.18. – P. 54-57.
10. Sarnoff S., Braunwald E., Welch G. et al. Hemodynamic determinants of oxygen consumption of the heart with special reference to the tension-time index // *American Journal of Physiology-Legacy Content*. – 1957. – V.192 – P. 148-156.
11. Spece L.J., Epler E.M., Donovan L.M. et al. Role of comorbidities in treatment and outcomes after chronic obstructive pulmonary disease exacerbations // *Annals of the American Thoracic Society*. – 2018. – V.15. – P. 1033-1038.
12. Taube C., Lehnigk B., Paasch K. et al. Factor analysis of changes in dyspnea and lung function parameters after bronchodilation in chronic obstructive pulmonary disease // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2000. – V.162. – P. 216-220.
13. Tsiachris D., Tsioufis C., Syrseloudis D. et al. Subendocardial viability ratio as an index of impaired coronary flow reserve in hypertensives without significant coronary artery stenoses // *Journal of Human Hypertension*. – 2012. – V.26. – P. 64-70.

Информация об авторах

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

УДК 616.24-008.444

14.01.04 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.14

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО СОННОГО АПНОЭ

© Пунин А.А., Кравцова А.В., Прошина Д.А.

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

Цель. Изучение современных методов диагностики и лечения синдрома обструктивного апноэ сна, выявление частоты распространения данного заболевания в Смоленской и Брянской областях, а также сравнительная оценка полученных показателей встречаемости.

Методика. Ретроспективный анализ клинической истории болезни пациента с сонным апноэ. Интервьюирование пациентов методом анкетирования, статистическая обработка и сравнение результатов с помощью параметрического критерия Фишера.

Результаты. Алгоритм исследования больных включает в себя жалобы на храп, остановки дыхания во сне; диагностику скрининг-методами, позволяющими заподозрить заболевание; применение кардиореспираторного мониторинга и полисомнографии для подтверждения диагноза и назначение СИПАП-терапии.

Заключение. В связи с высокой частотой распространенности сонного апноэ, различными коморбидными состояниями, значительным ухудшением качества жизни таких пациентов необходима своевременная диагностика и лечение.

Ключевые слова: храп, апноэ, индекс апноэ/гипопноэ, полисомнография

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME

Punin A.A., Kravtsiva A.V., Proshina D.A.

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

Objective. To study modern methods of diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea syndrome, detect the incidence of this disease in the Smolensk and Bryansk regions, as well as make a comparative assessment of the obtained incidence indicators.

Methods. Retrospective analysis of the clinical history of patients with sleep apnea. Interview of patients by questionnaire method, statistical processing and comparison of results using Fisher parametric criterion.

Results. The patient examination algorithm includes complaints about snoring, breathing stops in sleep; diagnosis of screening methods allowing to suspect the disease; use of cardiorespiratory monitoring and polysomnography to confirm diagnosis and administration of SIPAP therapy.

Conclusions. Due to the high incidence of sleep apnea, various comorbid conditions, a significant deterioration in the quality of life of such patients, timely diagnosis and treatment are necessary.

Keywords: snoring, apnea, apnea/hypopnea index, polysomnography

Введение

В ранее проведенных исследованиях [7-9] было установлено, что распространённость привычного храпа у мужчин составляет от 2,9 до 24,1%, у женщин – от 5,4 до 13,8%. Среднее значение частоты выявления этого феномена в общей популяции – 16,8%. У 60% населения отмечаются периодические эпизоды храпа [3]. В РФ, согласно эпидемиологическому исследованию, проведенному в Санкт-Петербурге, храпом страдают 43% взрослого населения, причем данный симптом у мужчин встречается в 1,5 раза чаще, чем у женщин [5].

Синдром обструктивного апноэ сна (сонное апноэ, далее СОАС) – это заболевание, характеризующееся наличием храпа, периодическим спадением верхних дыхательных путей на уровне глотки и прекращением легочной вентиляции, снижением уровня кислорода крови, грубой

фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью (Guilleminault, 1978) [2]. Согласно данным статистики около 13% мужчин и 6% женщин 30 лет и старше страдают СОАС умеренной или тяжелой степени [1]. Частота выявления ночного апноэ значительно увеличивается в более старших возрастных группах. Так у мужчин и женщин старше 60 лет распространенность синдрома составляет 30% и 20% соответственно. К 65 годам частота встречаемости заболевания достигает своего пика и устанавливается у 60% населения. По результатам исследований ряда других авторов, распространенность ночного апноэ составляет у мужчин – 0,4-9,1%, у женщин – 4,0-4,4%, а в популяции встречается в 0,2-1,1% случаев [2]. Аналогично предыдущим исследованиям частота встречаемости значительно возрастает у лиц пожилого возраста – 15-73% [6]. В связи с этой тенденцией верно считать возраст одним из факторов риска СОАС. Установлено, что ожирение также является одной из главных причин развития данного заболевания: около 40% людей с ожирением страдают сонным апноэ, 26% больных с индексом массы тела более 31 кг/м² имеют индекс апноэ/гипопноэ более 15/ч и 60% – более 5/ч. В настоящее время абсолютно доказана роль генетической предрасположенности, среди ряда наследственных патологий наиболее часто выделяют: наследственный гиповентиляционный синдром, аномалии лицевого скелета вследствие делеции 22q, синдром Элерса-Данлоса, связь варианта гена FTO с ожирением и СОАС, что увеличивает риск развития заболевания в 1,14 раза [4]. Другими предрасполагающими факторами являются: гипотиреоз, назальная обструкция, гипотония глотки во сне, действие миорелаксантов, ретро- и микрогнатия, анатомические дефекты на уровне глотки, акромегалия и нервно-мышечные дистрофические процессы.

Механизм обструкции дыхательных путей можно представить в виде цикла: засыпание – миорелаксация – звуковой феномен храпа – усиление миорелаксации на фоне погружения в глубокий сон – обструкция просвета верхних дыхательных путей – апноэ – острая стрессовая реакция – микроактивация – восстановление контроля мозга над глоточной мускулатурой – возобновление дыхания. Цикл постоянно повторяется. За ночь может регистрироваться 400-500 эпизодов апноэ/гипопноэ. В зависимости от механизма возникновения выделяют центральное, обструктивное и смешанное апноэ. Центральное апноэ сна (дыхание Чейна-Стокса) возникает при прекращении воздушного потока и отсутствии дыхательных усилий, вызванных депрессией дыхательного центра [3]. При обструктивном варианте дыхательные усилия сохраняются, но мышечная дистония глотки (обструкция) центрального генеза создаёт препятствие потоку воздуха. Смешанное апноэ – результат сочетания двух механизмов. Степень тяжести СОАС определяется индексом апноэ/гипопноэ (далее ИАГ), который сочетает апноэ (прекращение легочной вентиляции длительностью ≥ 10 сек) и гипопноэ (снижение воздушного потока более 50% и снижение сатурации более 3%), связанные с гипоксемией. ИАГ показывает среднее число всех респираторных событий за один час сна. В зависимости от данного показателя выделяют легкую (5-15/ч), среднюю (15-30/ч) и тяжелую (более 30/ч) степень апноэ сна.

Целью работы явилось изучение современных алгоритмов диагностики (от скрининговых методов до детального обследования) и лечения СОАС, а также оценка распространенности заболевания в Смоленской и Брянской областях на базе клинических больниц, сравнение полученных показателей.

Методика

Изучение современных алгоритмов диагностики проводилось путем анализа клинической истории болезни пациента ОГБУЗ «КБ№1» г. Смоленска. Для оценки распространённости сонного апноэ были использованы скрининговые методы. С помощью анкетирования было опрошено 64 пациента ОГБУЗ «КБ№1» г. Смоленска и 57 пациентов ГАУЗ «БГБ№1» г. Брянска. Интервьюирование пациентов осуществлялось с помощью шкалы STOP-BANG и Берлинского опросника. Статистическая обработка результатов исследования, сравнительная оценка показателей были выполнены с использованием расчета средних величин, критерия Фишера при критическом уровне значимости 0,05. Анализ осуществлялся с помощью пакета программ: Statistica 7, ОС Windows 10, Microsoft Excel.

Результаты исследования и их обсуждение

Обследование рекомендуется начинать со сбора анамнеза и проведения физикального осмотра. Пациенты при обращении в медицинское учреждение предъявляют жалобы на избыточную дневную сонливость, усталость, снижение концентрации, «неосвежающий» сон, частые пробуждения, эпизоды ночного удушья, громкий храп, мешающий окружающим. Эти данные и наличие избыточной массы тела или ожирения (у пациентов с ожирением 1 степени вероятность наличия СОАС в 8-12 раз выше), повышенного артериального давления, сопутствующих

заболеваний (гипотиреоз) позволяют заподозрить синдром сонного апноэ. Для проведения скрининговой диагностики заболевания используют шкалы NoSAS, дневной сонливости Эпворта, STOP-BANG и Берлинский опросник, состоящий из 3 разделов. При физикальном осмотре рассчитывается индекс массы тела, измеряется окружность шеи (показатель более 43 см считается фактором риска), осматривается ротоглотка. Особое значение имеют особенности строения лицевой части черепа: низкое мягкое небо, большой язычок, узкая ротоглотка, микро- и ретрогнатия. Обращают внимание на наличие или отсутствие новообразований, признаков назальной обструкции (гипертрофия глоточных миндалин – аденоиды, искривление носовой перегородки, полипы, ринит) [5]. Уточняют данные о приеме алкоголя, снотворных препаратов из-за их миорелаксирующего действия.

В результате проведенной скрининговой диагностики в ОГБУЗ «КБ№1» был выявлен высокий риск развития СОАС у 21,9% кардиологического отделения и 15,6% пульмонологического отделения, низкий риск у 28,1% и 31,3% соответственно. Общий риск был выше в кардиологическом отделении. В ГАУЗ «БГБ№1» был выявлен высокий риск развития СОАС у 15,2% кардиологического отделения и 12,5% пульмонологического отделения, низкий риск у 18,2% и 58,3% соответственно. Общий риск был выше в пульмонологическом отделении. Ключевыми факторами риска стали мужской пол (60,3%, $p < 0,05$), ожирение (73,4%, $p < 0,01$), возраст старше 55 лет (77,7%, $p < 0,05$). В результате сравнительного анализа было установлено, что синдром обструктивного апноэ сна практически в равной мере встречался в двух областях (показатель общего риска в Брянской области превышал аналогичный показатель в Смоленской области всего на 0,7%). При этом отмечалось, что суммарный высокий риск оказался выше в Смоленской области на 10%. СОАС связан с тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы, эндокринными патологиями и метаболическими нарушениями. Следовательно, пациентам с установленным высоким риском СОАС необходимо провести дополнительные инструментальные методы исследования для верификации диагноза и выявления осложнений.

В качестве основных методов обследования проводится пульсоксиметрия, кардиореспираторный мониторинг. Компьютерная пульсоксиметрия – метод длительного мониторинга сатурации кислорода крови и пульса пациента. Данный метод позволяет заподозрить обструкцию во время сна (при значительном снижении кривых сатурации и пульса) и направить пациента на кардиореспираторный мониторинг или полисомнографию. Кардиореспираторный мониторинг позволяет провести детальную оценку функции дыхания и сердечно-сосудистой системы во время ночного сна; регистрируются следующие параметры: дыхательные усилия, дыхательный воздушный поток, сатурация и ЭКГ или ЧСС. Этот метод дает возможность проводить дифференциальную диагностику центрального и обструктивного апноэ сна, что важно с клинической точки зрения, поскольку от механизма апноэ зависит выбор терапии. Также проводится оценка различных нарушений ритма и проводимости сердца, связанных с патологией дыхательной системы. «Золотым стандартом» диагностики является полисомнографическое (ПСГ) исследование, доступность которого ограничена из-за отсутствия специализированного оборудования. ПСГ исследование включает в себя запись в течение периода всего сна: электроэнцефалограммы, электроокулограммы (регистрируются оба глаза отдельно – 2 канала), подбородочной миограммы, миограммы с передних большеберцовых мышц, ороназального потока (движение воздуха через носовую и ротовую полости), грудных и брюшных дыхательных движений, сатурации SpO_2 (насыщение гемоглобина крови кислородом) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), ЭКГ, наличия храпа (звук регистрируется посредством микрофона, ларингофона – пьезодатчика, прикрепляемого к боковой поверхности трахеи или носовых канюль для регистрации давления воздушного потока), также при необходимости положение тела во сне (актография); могут использоваться дополнительные методы: капнография (анализ выдыхаемого воздуха или чрескожное мониторирование CO_2), мониторирование артериального давления (АД), эзофагеальная рН-метрия, видеомониторирование и другие [1]. ПСГ даёт возможность построить гипнограмму и соотнести каждое событие сна с фазой и стадией сна. В соответствии с результатами ПСГ исследования определяют количественную и качественную характеристику показателей эпизодов сонного апноэ: ИАГ, индекс дыхательных расстройств (ИДР) – (количество эпизодов апноэ/гипопноэ: общее время сна (мин.) \times 60), индекс пробуждений/активаций – количество ЭЭГ активаций за 1 час сна (в норме до 10,0/час), индекс эффективности сна (в норме до 90%) и другие. Дополнительным критерием оценки степени тяжести СОАС является индекс кислородной десатурации (ИКД) – показатель насыщения крови кислородом на фоне эпизодов апноэ/гипопноэ за 1 час сна. При легкой степени тяжести СОАС средняя ночная сатурация кислорода (SaO_2) не падает ниже 90%. При средней степени тяжести SaO_2 находится в пределах 85-90%, при тяжелой – $SaO_2 \leq 85\%$, при крайне тяжелой $\leq 75\%$ [3].

В качестве примера нарушений сна представляется клинический случай обращения пациента N в сомнологический центр ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска. Возраст пациента 50

лет. Предъявлял жалобы на храп по ночам, дневную сонливость, повышенную утомляемость, повышение давления в утренние часы. Проведено респираторное мониторирование сна с помощью прибора «Somnolab», фирмы «Weinmann» (Германия), с регистрацией храпа и потока воздуха через нос с помощью канюли назального давления, сатурации, торакальных и абдоминальных усилий. Длительность записи 8 часов 30 минут. Результаты проведенного исследования представлены в таблице.

Таблица. Характеристика показателей сомнологического исследования

Показатель	Значение
Индекс апноэ/гипопноэ (N до 5/ч)	62,1/ч
Индекс апноэ	52,0/ч
Индекс гипопноэ	10,4/ч
Самое продолжительное апноэ	48 с
Средняя длительность апноэ (N до 10 с)	21 с
Обструктивный индекс апноэ/гипопноэ	59,6/ч
Центральный индекс апноэ/гипопноэ	2,4/ч
Храп	24%
Плато потока	17%
Индекс десатурации (N – 46/ч)	64,1/ч
Минимальная сатурация (N – 92%)	57%
Средняя сатурация (N > 93%)	91%
Время ниже 95%	05:13:20 (65%)
Время ниже 90%	02:20:56 (29%)
Время ниже 85%	00:53:24 (11%)
Длительность гипоксемии (сатурация <90% в течение >5 мин)	0%
Средняя ЧСС	58/мин
Максимальное ЧСС	93/мин
Минимальное ЧСС	44/мин
Индекс пробуждения (N <30)	47,0/ч
Индекс пробуждения с респираторными событиями	39,8/ч
RERA (возбуждение, связанное с дыхательными усилиями)	9,9/ч

В результате проведенного исследования у пациента была выявлена тяжелая степень СОАС, высокий риск нарушения дыхания во сне и фрагментации сна (прерывание сна пробуждениями), снижение сатурации, перебои в работе сердца (в сторону брадикардии). Пациенту рекомендована CPAP-терапия (создание постоянного давления), которая наряду с BiPAP-терапией (двухуровневое давление в дыхательных путях) является «золотым стандартом» лечения СОАС. CPAP/BiPAP аппараты состоят из компрессора, подающего воздух в ДП через трубку и лицевой или назальной маски, надеваемой больным на время сна. После прохождения СИПАП-терапии на аппарате Призма 20S у пациента была отмечена положительная клиническая динамика (рис.): устранены проявления нарушений сна, нормализовалось артериальное давление при общей позитивной оценке своего состояния здоровья самим пациентом.

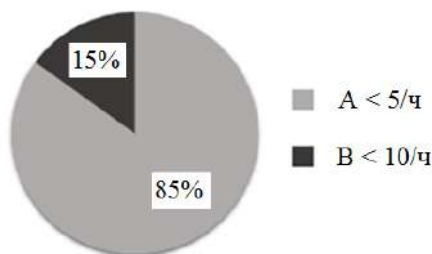


Рис. Результаты CPAP-терапии

Помимо вышеописанной терапии лечение сонного апноэ заключается в использовании комплекса методов (в зависимости от предположительной причины): снижение массы тела (поведенческие методики, диета, бариатрическая хирургия); позиционная терапия (не спать на спине); прекращение курения и ограничение приема алкоголя; применение внутриротовых устройств, смещающих вперед нижнюю челюсть; хирургическое устранение анатомических препятствий на

уровне глотки (увулотомия, увулопалатофарингопластика, тонзилэктомия, вмешательства на корне языка); репозиционирование костей лицевого скелета; стимуляция подъязычного нерва.

Заключение

Таким образом, СОАС является актуальной проблемой современной медицины из-за большой распространенности этой патологии в популяции, ассоциированными с ней тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы, эндокринными патологиями, метаболическими нарушениями, а также значительного ухудшения качества жизни пациентов. Применение методов скрининг-диагностики (опросники, анкеты) даёт возможность раннего выявления факторов риска, своевременной диагностики и лечения СОАС, что позволяет предотвратить развитие серьезных осложнений, улучшить качество и увеличить продолжительность жизни пациентов.

Литература (references)

1. Алексеева О.В., Демко И.В., Петрова М.М., Шнайдер Н.А. Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна: критерии степени тяжести, патогенез, клинические проявления и методы диагностики // Сибирский медицинский журнал. – 2016. – №1. – С. 91-95. [Alekseeva O.V., Demko I.V., Petrov M.M., Schneider N.A. Obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: severity criteria, pathogenesis, clinical manifestations and diagnostic methods // *Sibirskij medicinskij zhurnal*. Siberian Medical Journal. – 2016. – N1. – P. 91-95. (in Russian)]
2. Болотова М.Н., Галицин П.В., Колос И.П., Литвин А.Ю., Чазова И.Е. Синдром обструктивного апноэ сна как независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т.8. – №5. – С. 103-112. [Bolotova M.N., Golitsyn P.V., Kolos I.P., Litvin A.Yu., Chazova I.E. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. Cardiovascular therapy and prevention. – 2018. – V.8. – N5. – P. 103-112. (in Russian)]
3. Плужников М.С., Блоцкий А.А. // Вестник оториноларингологии. – 2002. – №3. – С. 12-15. [Pluzhnikov M.S., Blotsky A.A. *Vestnik otorinolaringologii*. Bulletin of otorhinolaryngology. – 2002. – N3. – P. 12-15. (in Russian)]
4. Шайдук О.Ю., Кудинова М.А., Таратухин Е.О. Генетические предпосылки синдрома ночного апноэ: обзор современных данных // Российский кардиологический журнал. – 2015. – №1(117). – С. 92-94. [Shaidyuk O.Yu., Kudinov M.A., Taratukhin E.O. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal* Russian Cardiology Journal. – 2015. – N1(117). – P. 92-94. (in Russian)]
5. Шкадова М.Г. Синдром обструктивного апноэ сна // Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского. – №1. – С. 26-31. [Shkadova M.G. *Krymskij gosudarstvennyj medicinskij universitet im. S.I. Georgievskog*. Crimean state medical University named after S. I. Georgievsky. – N1. – P. 26-31. (in Russian)]
6. Schwab R.J. et al. Understanding the anatomic basis for obstructive sleep apnea syndrome in adolescents // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2015. – V.191., N11. – P. 1295-1309.
7. Cirignotta F., D'Alessandro R., Partinen M. et al. Prevalence of every night snoring and obstructive sleep apnoea among 30-69 year -old men in Bologna. – *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 1989. – V.79. – P. 366-372.
8. Kaufmann F., Annesi I., Neukirch. et al. The relation between snoring and smoking, body mass index, age, alcohol consumption and respiratory symptoms. – *European Respiratory Journal*. – 1989. – N2. – P. 599-603.
9. Lugaresi E. Some epidemiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances. – *Sleep*. – 1980. – N3. – P. 221-224.

Информация об авторах

Пунин Александр Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: 001e316@mail.ru

Кравцова Анастасия Владимировна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kravtsiva1999@bk.ru

Прошина Дарья Алексеевна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: darya.proshina.98@mail.ru

УДК 616-71:616.36-002

14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия

DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.15

ASL-ПЕРФУЗИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ

© Морозова Т.Г., Симакина Е.Н.

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

Цель. Оценить роль ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии у пациентов с вирусными гепатитами.

Методика. Обследовано 107 пациентов, с вирусными гепатитами (ВГ), среди них 65 (60,7%) мужчин и 42 (39,35%) женщины, средний возраст пациентов составил $47 \pm 5,3$ года. Всем обследуемым ($n=107$) было проведено УЗИ органов брюшной полости с доплеровским исследованием сосудов, клиническая эластография-88 (82,2%) пациентам, ASL-перфузия печени при магнитно-резонансной томографии (МРТ) – 107 (100%) больным. Референтным методом являлась трепан-биопсия печени у 69 (64,4%) человек.

Результаты. Пациенты наблюдались в течение 9 месяцев. Было установлено, что у пациентов с минимальной степенью активностью ВГ объемный печеночный кровоток (НBF) по данным ASL-перфузии печени при МРТ составил от 159 до 140 мл/100г/мин, с умеренной – 139–118 мл/100г/мин, с высокой – 117–40мл/100г/мин. Отмечается высокая корреляционную связь при положительной клинико-лабораторной динамике и увеличением показателей ASL-перфузии печени ($r=0,889$) ($n=78$); высокая корреляционная связь при отрицательной клинико-лабораторной динамике и уменьшением показателей ASL-перфузии печени ($r=0,887$) ($n=29$). После проведения коррекции лечения 23 (79,3%) из 29 больных с отрицательной клинико-лабораторной динамикой и отсутствием динамики показателей ASL-перфузии печени отмечено увеличение показателей печеночного кровотока, 6 (20,7%) пациентам с ВГ через 9 месяцев динамического наблюдения был выставлен диагноз цирроза печени.

Заключение. Таким образом, результаты ASL-перфузии печени позволяют своевременно корректировать тактику ведения пациентов с ВГ и прогнозировать неблагоприятное течение патологии ($AUC=0,893$ (95% ДИ 0,874-0,949)).

Ключевые слова: ASL-перфузия, магнитно-резонансная томография, вирусные гепатиты

ASL-PERFUSION OF THE LIVER IN MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN PATIENTS WITH VIRAL HEPATITIS

Morozova T.G., Simakina E.N.

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

Objective. To evaluate the role of ASL-perfusion of the liver in magnetic resonance imaging in patients with viral hepatitis.

Methods. 107 patients with viral hepatitis (VH) were examined, including 65 (60.7%) men and 42 (39.3%) women, the average age of the patients was 47 ± 5.3 years. All subjects ($n=107$) underwent abdominal ultrasound with a doppler study of blood vessels, clinical elastography – 88 (82.2%) patients, ASL-perfusion of the liver with magnetic resonance imaging (MRI) – 107 (100%) patients. The reference method was liver biopsy in 69 (64.4%) people.

Results. The patients were observed for 9 months. It was found that in patients with minimal activity of hepatitis B, volumetric hepatic blood flow (HBF) according to ASL-perfusion of the liver with MRI ranged from 159 to 140 ml/100g/min, with moderate – 139–118 ml/100g/min, high – 117–40 ml/100g/min. A high correlation was observed with positive clinical and laboratory dynamics and an increase in ASL indicators-liver perfusion ($r=0.889$) ($n=78$); high correlation with negative clinical and laboratory dynamics and a decrease in ASL indicators-liver perfusion ($r=0.887$) ($n=29$). After treatment correction, 23 (79.3%) of 29 patients with negative clinical and laboratory dynamics and lack of dynamics

of ASL indicators-liver perfusion showed an increase in hepatic blood flow, 6 (20.7%) patients with VH after 9 months of follow-up were diagnosed with cirrhosis.

Conclusion. Thus, the results of ASL-liver perfusion allow timely correction of management tactics for patients with hepatitis B and to predict an unfavorable course of the pathology (AUC=0.893 (95% CI 0.874-0.949)).

Keywords: ASL-perfusion, magnetic resonance imaging, viral hepatitis

Введение

Хронические гепатиты и цирроз занимают одно из первых мест среди патологии желудочно-кишечного тракта [3, 6]. Опасность этих заболеваний обусловлена преимущественной бессимптомностью на ранних этапах развития, склонностью к прогрессированию с развитием портальной гипертензии и формированием гепатоцеллюлярной карциномы [6, 10].

В настоящий момент в мире зарегистрировано более 1 млрд. пациентов с хроническими вирусными гепатитами В, С и циррозом: около 600 млн. с хроническим вирусным гепатитом В, порядка 300 млн. с гепатитом С, более 100 млн с циррозами печени [7, 9]. Вирусные гепатиты являются одной из глобальных проблем здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения общее число больных, например, хроническим гепатитом С в мире составляет 130-150 млн. и ежегодно более 350 тыс. умирают от неблагоприятных исходов этого заболевания [9, 10]. В Российской Федерации (РФ), по официальным данным, количество больных ХГС в мире приближается к 2 млн. человек и более половины пациентов (около 65%) – это люди активного трудоспособного возраста от 30 до 50 лет [3, 6]. Вирусы гепатита В и С инфицируют не только гепатоциты, но и другие клетки-мишени, в частности клетки иммунной системы – лимфоциты, что приводит к угнетению их функциональных возможностей и длительной персистенции вируса в организме. Установлена прямая связь значений ФНО-альфа со степенью активности заболевания, выраженностью синдромов холестаза, иммунного воспаления, тяжестью цирроза печени [3, 7]. Накопление в системе кровотока большого количества ФНО-альфа приводит к нарастанию печеночно-клеточной и полиорганной недостаточности, дальнейшему прогрессированию синдрома эндогенной интоксикации, в связи с чем выявление резкого повышения значений данного цитокина является неблагоприятным прогностическим признаком [7, 9].

Важной особенностью сосудистого русла печени является наличие большого количества анастомозов между сосудами систем воротной вены, печеночной артерии и печеночных вен. Таким образом, основной задачей ранней диагностики является оценка ранних нарушений в микроциркуляторном русле печеночной паренхимы при вирусных гепатитах [3, 6]. К сожалению, биопсия печени, являясь «золотым стандартом» отвечает на основной вопрос наличия или отсутствия фиброза, в большинстве случаев пациенты отказываются от инвазивного вмешательства, возможен риск развития кровотечений; ультразвуковое исследование с доплеровским исследованием печеночных артерий и вен не всегда позволяет оценить ранние нарушения кровотока в сосудах меньшего калибра; эластографические методики позволяют ответить на вопрос наличия фиброзного процесса.

Важная диагностическая характеристика ASL (arterial spin labeling) – перфузии при магнитно-резонансной томографии – неинвазивная методика измерения перфузии ткани [1, 5]. Диагностическое значение перфузии состоит в том, что она отражает скорость доставки кислорода, питательных веществ в ткань за определенный временной промежуток, использующая магнитное маркирование артериальных протонов водорода молекул воды в крови как эндогенный трэйсер [1, 8].

Цель исследования – оценить роль ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии у пациентов с вирусными гепатитами.

Методика

На базе ОГБУЗ «Клиническая больница №1», г. Смоленска обследовано 107 пациентов, с вирусными гепатитами, среди них 65 (60,7%) мужчин и 42 (39,35%) женщины, средний возраст пациентов составил $47 \pm 5,3$ года. Структура клинических форм вирусных гепатитов (ВГ) в зависимости от степени активности и от степени тяжести представлена в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Распределение пациентов с вирусными гепатитами в зависимости от степени активности (n=107)

Клинические формы	Степень активности		
	минимальная, абс. (%)	умеренная, абс. (%)	высокая, абс. (%)
ВГ В (n=36)	15 (41,7)	12 (33,3)	9 (25)
ВГ С (n=32)	10 (9,4)	16 (14,9)	6 (5,7)
ВГ В+С (n=20)	8 (40)	5 (25)	7 (35)
Цирроз печени вирусной природы (n=19)			
Класс А по Чайлд-Пью	2 (10,5)	5 (26,3)	3 (15,8)
Класс В по Чайлд-Пью	3 (15,8)	2 (10,5)	2 (10,5)
Класс С по Чайлд-Пью	-	1 (5,3)	1 (5,3)
Всего	38 (35,5)	41 (38,3)	28 (26,2)

Таблица 2. Распределение пациентов с вирусными гепатитами в зависимости от степени тяжести (n=107)

Клинические формы	Степень тяжести		
	легкая, абс. (%)	средняя, абс. (%)	тяжелая, абс. (%)
ВГ В (n=36)	11 (30,6)	14 (38,8)	11 (30,6)
ВГ С (n=32)	11 (34,4)	17 (53,1)	4 (12,5)
ВГ В+С (n=20)	5 (25)	10 (50)	5 (25)
Цирроз печени вирусной природы (n=19)			
Класс А по Чайлд-Пью	1 (5,3)	6 (31,5)	3 (15,8)
Класс В по Чайлд-Пью	2 (10,5)	4 (21,1)	1 (5,3)
Класс С по Чайлд-Пью	-	2 (10,5)	-
Всего	30 (28)	53 (49,5)	24 (22,5)

Пациенты находились на стационарном лечении в инфекционном отделении. Всем обследуемым (n=107) было проведено УЗИ органов брюшной полости с доплеровским исследованием сосудов, клиническая эластография (транзиентная эластография, компрессионная эластография, эластография сдвиговой волной) проведена 88 (82,2%) пациентам. ASL-перфузия печени 107 (100%) больным проводилась в магнитно-резонансном томографе «Vantage Titan» с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла, с использованием 16-канальной абдоминальной катушки, положение пациента горизонтальное, на спине, с применением датчика дыхательной синхронизации, с целью исключения артефактов при получении взвешенных изображений. Референтным методом являлась трепан-биопсия печени, иглой G21 у 69 (64,4%) человек.

Статистическая обработка результатов исследования клинических данных, результатов обследований пациентов лучевыми методами, подверглись обсчетам в стандартной программе пакета стандартных программ Statistica for Windows, версия 4.0. Все статистические методы основывались на принципах доказательной медицины. Корреляционный анализ проводился с помощью непараметрических методов Kendall и Spearman с подтверждением методом множественной линейной регрессии. Проводилось построение ROC-кривой и расчет площади под кривой AUROC, что определяло диагностическую и прогностическую значимость ASL-перфузии печени при МРТ у пациентов с вирусными гепатитами.

Результаты исследования и их обсуждение

Пациенты наблюдались в течение 9 месяцев. После установки предварительного клинического диагноза, проводили трансабдоминальное УЗИ печени и доплеровское исследование воротной и селезеночной вен, затем магнитно-резонансную томографию печени с предварительной оценкой T2 (время поперечной релаксации), T1 (время продольной релаксации) взвешенные изображения (ВИ) печени, для четкого совмещения изображений, на следующем этапе проводили режим маркирования спинов протонов магнитным полем в молекулах воды артериальной крови (ASL-перфузия). Последовательности имели строго аксиальное позиционирование срезов (толщиной 4 мм и межсрезным интервалом 0 мм, количеством 40) для построения их срез в срез с перфузией. Затем по постпроцессинговой программе выделяют паренхиму печени, проводят анализ карт объемного печеночного кровотока, с последующим получением показателей объемного печеночного кровотока (НВФ) (мл/100г/мин).

Было установлено, что у пациентов с минимальной степенью активности ВГ НВФ составил от 159 до 140 мл/100г/мин, с умеренной – 139-118 мл/100г/мин, с высокой – 117-40 мл/100г/мин. На

основании диспансерного наблюдения за пациентами с диффузными заболеваниями печени вирусной этиологии были разработаны сроки динамического наблюдения за пациентами по данным ASL-перфузии печени при МРТ: при поступлении, через 1, 3, 6 и 9 месяцев. По результатам динамического наблюдения за пациентами было установлено, что у 78 (72,9%) на фоне проводимой противовирусной терапии отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика, сохранялись диффузные изменения паренхимы печени по данным УЗИ, при анализе результатов ASL-перфузии показатели HBF увеличивались через 1 месяц на $1,5 \pm 0,3$ мл/100г/мин, через 3 месяца на $3,8 \pm 1,5$ мл/100г/мин, через 6 месяцев – на $7,4 \pm 0,5$ мл/100г/мин, через 9 месяцев – на $10 \pm 5,4$ мл/100г/мин. Таким образом, положительная клинико-лабораторная динамика имела высокую корреляционную связь с показателями ASL-перфузии печени ($r=0,889$); результаты ASL-перфузии печени позволяли прогнозировать благоприятное течение ВГ (AUC=0,897 (95% ДИ 0,878-0,951)).

У 29 (27%) пациентов на фоне терапии через 1 месяц отмечалось улучшение клинико-лабораторных показателей, но показатели объемного печеночного кровотока оставались без динамики. Через 3 месяца показатели HBF у всех 29 (100%) больных сохранялись без динамики, а 14 (48,3%) пациентов дополнительно указывали на ухудшение самочувствия, отмечалась отрицательная динамика по лабораторным показателям (синдром цитолиза, холестаза), нарастание вирусной нагрузки, аналогичная ситуация наблюдалась через 6 месяцев у других 15 (51,7%) исследуемых из 29 (100%). Таким образом, отрицательная клинико-лабораторная динамика имела высокую корреляционную связь с показателями ASL-перфузии печени ($r=0,887$).

После проведения коррекции лечения у 23 (79,3%) больных отмечено увеличение показателей печеночного кровотока, 6 (20,7%) пациентам с ВГ через 9 месяцев динамического наблюдения был выставлен диагноз цирроза печени. Таким образом, результаты ASL-перфузии печени позволяют своевременно корректировать тактику ведения пациентов с ВГ и прогнозировать неблагоприятное течение патологии (AUC=0,893 (95% ДИ 0,874-0,949)).

В литературе не встречается упоминания о клинико-диагностических возможностях ASL-перфузии печени при вирусных гепатитах. Наиболее часто для диагностики ВГ используют лабораторные данные, биопсия печени, а из лучевых исследований – результаты УЗИ органов брюшной полости. В связи с этим, на современном этапе развития лучевой диагностики, при имеющемся наборе высокотехнологических методов исследования, стоит вопрос выбора такой методики, которая будет обладать неинвазивностью, быстротой, отсутствием лучевой нагрузки и без использования дорогостоящих контрастных веществ, обладающих в ряде случаев для пациентов с ВГ определенными ограничениями (например, аллергические реакции, заболевания почек и т.д.). Согласно работе Е.А. Кулюшиной (2010), для диагностики хронических диффузных заболеваний печени вирусной этиологии возможно использование различных методов лучевой диагностики, ни один из которых не является абсолютно достоверным. Синдромальный подход в диагностике хронических диффузных заболеваний печени может быть использован в качестве вспомогательного механизма в установлении степени поражения печени. Нарушение внутри- и внепеченочной гемодинамики, очаговые изменения печени, спленомегалия и асцит являются высокоспецифичными лучевыми симптомами, с достаточной частотой появляются только при поздних (В, С) стадиях цирроза. На основании собственных данных В.А. Ратников и соавт., указали, что высокая диагностическая и прогностическая значимость МСКТ и МРТ в 95% случаев указана в группе больных с объемными образованиями гепатопанкреатодуоденальной зоны, на основании чего можно сделать вывод о необходимости расширения диагностических возможностей лучевых методов диагностики при других нозологических формах, с последующим использованием новейших опций.

Как отмечают Г.Е. Труфанов и соавт. (2019), возможности ASL-перфузии в оценке насыщения кислородом тканей важны при любой патологии, особенно когда стоит вопрос о динамическом наблюдении за пациентами и невозможности использования контрастных веществ и малоинвазивных вмешательств. Но в своих работах авторы делают акцент только на патологию центральной нервной системы, указывая показатели объемного мозгового кровотока. Ни в одном из вышеуказанных исследованиях нет указаний на диагностические возможности ASL-перфузии печени при МРТ в ранней диагностике изменений в паренхиме, и ее роль в оценке объемной скорости кровотока для прогнозирования течения ВГ, которая обладает несомненным преимуществом в структуре всех лучевых методов исследования.

Заключение

Таким образом, объемный печеночный кровоток по данным ASL-перфузии печени при МРТ у пациентов с вирусными гепатитами с минимальной степенью активности составляет от 159 до 140

мл/100г/мин, с умеренной – 139-118 мл/100г/мин, с высокой – 117-140 мл/100г/мин. Отмечается высокая корреляционную связь при положительной клинико-лабораторной динамике и увеличением показателей ASL-перфузии печени ($r=0,889$); высокая корреляционная связь при отрицательной клинико-лабораторной динамике и уменьшением показателей ASL-перфузии печени ($r=0,887$). Результаты ASL-перфузии печени позволяют прогнозировать благоприятное течение ВГ (AUC=0,897 (95% ДИ 0,878-0,951)) и неблагоприятное течение патологии (AUC=0,893 (95% ДИ 0,874-0,949)).

Литература (references)

1. Баталов А.И., Захарова Н.Е., Погосбекян Э.Л., и др. Бесконтрастная ASL-перфузия в предоперационной диагностике супратенториальных глиом // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2018. – Т.82. – №6. – С. 15-22. [Batalov A.I., Zakharova N.E., Pogosbekyan E.L., i dr. *Voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko*. Questions of neurosurgery them. N.N. Burdenko. – 2018. – V.82. – N6. – P. 15-22. (in Russian)]
2. Кулюшина Е. А. Лучевая диагностика диффузных заболеваний печени: Дис. ... докт. мед. наук. – М, 2010. – 276 с. [Kulyushina E. A. *Luhevaya diagnostika diffuznykh zabolevaniy pecheni (doktoral dis.)*. Radiation diagnosis of diffuse liver diseases (Doctoral Thesis) – Moscow, 2010. – 434 p. (in Russian)]
3. Патлусов Е.П., Лопухов П.Д. Ассоциированное течение хронического гепатита С и неалкогольной жировой болезни печени // Инфекционные болезни. – 2019. – Т.17. – №2. – С. 20-24. [Patlusov E.P., Lopukhov P.D. *Infektsionnyye bolezni*. Infectious diseases. – 2019. – V.17, N2. – P. 20-24. (in Russian)]
4. Ратников В.А., Скульский С.К. Роль магнитно-резонансной томографии в комплексной лучевой диагностике причин обструкции дистального отдела общего желчного протока // Медицинская визуализация. – 2016. – №4. – С.64-75. [Ratnikov V.A., Skulskiy S.K. *Meditinskaya vizualizatsiya*. Medical Imaging. – 2016. – N4. – P. 64-75. (in Russian)]
5. Труфанов Г.Е., Фокин В.А., Асатурян Е.Г., и др. Методика артериального спинового маркирования: клиническое применение // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2019. – Т.9. – №4. – С. 129-147. [Trufanov G.E., Fokin V.A., Asaturyan E.G., i dr. *Rossiyskiy elektronnyy zhurnal luhevoy diagnostiki*. Russian electronic journal of radiation diagnostics. – 2019. – V.9. – N4. – P. 129-147. (in Russian)]
6. Чуланов В.П., Исаков В.А., Жданов К.В., и др. Промежуточные результаты международного многоцентрового проспективного наблюдательного исследования «MOSAIC» по оценке эпидемиологии. Субъективных и экономических исходов лечения хронического гепатита С // Инфекционные болезни. – 2018. – №16 (1). – С. 5-14. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-1-5-14. [Chulanov V.P., Isakov V.A., Zhdanov K.V., i dr. *Infektsionnyye bolezni*. Infectious diseases. – 2018. – N16(1). – P. 5-14. (in Russian)]
7. Johnson S.P., Ramasawmy R., Campbell-Washburn A.E., et al. Acute changes in liver tumour perfusion measured non-invasively with arterial spin labelling // British Journal of Cancer. – 2016. – Apr 12. – №114(8). – P. 897-904. doi: 10.1038/bjc.2016.51.
8. Kalchev E., Georgiev R., Balev B. Arterial spin labeling MRI - clinical applications // Varna Medical Forum. – 2019. – V.6, N2. – P. 28-32.
9. WHO. Global hepatitis report. – 2017. – 83 p.
10. World Health organization: resolution of the 63rd World Health Assembly on Viral Hepatitis (WHA63.18); 2010. [accessed 5Aug 2018]. Available at: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_R18-ru.pdf (In Russia).

Информация об авторах

Морозова Татьяна Геннадьевна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: t.g.morozova@yandex.ru

Симакина Елена Николаевна – ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: e.simakina@mail.ru

УДК 616.155.191-0.53.84

14.01.04 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.16

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЭРИТРЕМИИ С ТРЕХРОСТКОВОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ У ПАЦИЕНТКИ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

© Молоткова С.А., Волк Т.Г., Гуревич О.В., Дехнич Н.Н.

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

Цель. Представить клинический случай возникновения эритремии с трехростковой гиперплазией у пациентки молодого возраста.

Методика. Представлен наблюдаемый авторами клинический случай бессимптомного течения эритремии с трехростковой гиперплазией у пациентки молодого возраста. Проведен анализ материалов амбулаторной и стационарной карт, результатов клинических, лабораторных, цитогенетических и инструментальных методов обследования.

Результаты. У пациентов молодого возраста при выявлении трехростковой гиперплазии обязательным является проведение молекулярно-генетического исследования методом полимеразной цепной реакции на наличие мутации гена CALR в 9 экзоне, гена BCR/ABL и JAK2 V617F с целью дифференциальной диагностики истинной полицитемии с другими миелопролиферативными заболеваниями. Эффективным методом лечения является назначение комбинированной терапии ПЭГ-интерфероном, гидроксикарбамидом и ацетилсалициловой кислотой.

Заключение. Молекулярно-генетическое исследование является надежным методом установления окончательного диагноза эритремии. С целью контроля над заболеванием в лечении целесообразно использовать препараты интерферона в дополнение к гидроксимочевине и антиагрегантам.

Ключевые слова: эритремия, истинная полицитемия, мутация JAK2, миелопролиферативные заболевания

CLINICAL CASE OF POLYCYTHEMIA VERA WITH THREE-GROWTH HYPERPLASIA IN A YOUNG PATIENT

Molotkova S.A., Volk T.G., Gurevich O.V., Dehnych N.N.

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

Objective. To present a clinical case of polycythemia vera with three-growth hyperplasia in a young patient.

Methods. The article presents a clinical case of the asymptomatic course of polycythemia vera with three-growth hyperplasia in a young patient observed by the authors. Materials of outpatient and inpatients case histories, results of clinical, laboratory, cytogenetic and instrumental methods of examination were analysed.

Results. In young patients, if three-growth hyperplasia is detected, it is mandatory to carry out molecular genetic examination by PCR method for the presence of mutation of CALR gene in 9th exon, BCR/ABL gene and JAK2 V617F for the purpose of differential diagnosis of polycythemia vera with other myeloproliferative diseases. An effective method of treatment is administration of combination therapy with peg-interferon, hydroxycarbamide and acetylsalicylic acid.

Conclusion. Molecular genetic research is a reliable method of establishing a definitive diagnosis of erythremia. For the purpose of disease control, it is advantageous to use interferon preparations in the treatment in addition to hydroxymourea and antiaggregants.

Keywords: polycythemia vera, true polycythemia, JAK2 mutation, myeloproliferative disease

Введение

Эритремия, или истинная полицитемия (ИП), – это хроническое прогрессирующее клональное миелопролиферативное заболевание (МПЗ), характеризующееся гиперпролиферацией эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков кроветворения с преимущественной пролиферацией эритроидного ростка, с появлением спленомегалии в ранней (эритремической) стадии заболевания, а в последующем – развитием анемии и миелофиброза в финале заболевания.

Истинная полицитемия является редким (орфанным) заболеванием [1]. Распространенность составляет 0,4 – 2,8 случаев на 100 тыс. населения в год [1]. Мужчины болеют несколько чаще, чем женщины, соотношение приблизительно 1,5:1,0. Средний возраст, в котором диагностируется заболевание, 60 лет, однако известны случаи заболевания в молодом возрасте. Заболеваемость увеличивается с возрастом. Среди больных молодого возраста преобладают женщины [1, 2].

Цель исследования – Представить клинический случай возникновения эритремии с трехростковой гиперплазией у пациентки молодого возраста.

Методика

Проведено комплексное изучение материалов амбулаторной и стационарной карт, результатов клинических, лабораторных, цитогенетических и инструментальных методов обследования.

После исключения других миелопролиферативных заболеваний и подтверждения диагноза истинной полицитемии пациентке было назначено специфическое лечение, продолжается динамическое амбулаторное наблюдение у гематолога.

Описание клинического случая

В апреле 2019 г. пациентка Л., 38 лет, проходила амбулаторное лечение по поводу острого бронхита. При обследовании в общем анализе крови были выявлены изменения: эритроциты – $5,64 \times 10^{12}/л$, Hb – 174 г/л, RDW – 16,8%, Ht – 51,1%, тромбоциты – $1102 \times 10^9/л$, лейкоциты – $22,9 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы – 14%, лимфоциты – 14%, базофилы – 1%, эозинофилы – 1%, моноциты – 3%, СОЭ – 1 мм/ч. Несмотря на купирование симптомов бронхита, изменения в гемограмме в виде эритроцитоза, лейкоцитоза и высокого тромбоцитоза сохранялись. В связи с этим пациентка была направлена на консультацию в гематологический центр г. Смоленска. При обращении в гематологический центр в мае 2019 г. пациентка никаких жалоб не предъявляла. Из анамнеза известно, что в течение последних 5 лет 2-3 раза в год по 10-14 дней подвергалась избыточной инсоляции, а за год до обнаружения указанных изменений в общем анализе крови пациентка перенесла сильнейший стресс. При проведении общеклинического физического исследования были выявлены гепатомегалия и спленомегалия.

Проводилось комплексное лабораторное обследование. В общем анализе крови в динамике сохранялась трехростковая гиперплазия. В миелограмме: костный мозг клеточный, гиперплазированы гранулоцитарный и мегакариоцитарный ростки. Дисгранулоцитоз в сторону зрелых форм за счет увеличения числа сегментоядерных нейтрофилов. Нормобластическое кроветворение. Лейко-эритроцитарное соотношение нарушено незначительно – 5:1 – за счет пролиферации клеток гранулоцитопоза. Мегакариоцитов – более 50 на 250 полей зрения, в разной стадии морфологического созревания. Встречаются огромные скопления тромбоцитов.

В коагулограмме изменений не обнаружено, в биохимическом анализе крови выявлено снижение эритропоэтина до 2,3 мЕд/мл.

При УЗИ органов брюшной полости отмечалась гепатомегалия (КВР – 165 мм, ТЛД – 84 мм), удлинненный с перегибами желчный пузырь, полип в области дна желчного пузыря, спленомегалия (165 мм×57 мм, S – 92 см²), небольшой асцит. При проведении ЭКГ выявлены выраженные диффузные изменения в миокарде, на ЭХО-КГ патологии не выявлено.

По результатам дообследования состояние было расценено, как «Миелопролиферативное заболевание, не исключается эритремия, впервые выявленная», назначено симптоматическое лечение: гидреа 500 мг 1 капсула через день, аллопуринол 100 мг 3 раза в день. Для уточнения природы имеющихся изменений пациентка была направлена в НМИЦ гематологии в г. Москва.

В НМИЦ гематологии проводилась количественная полимеразная цепная реакция в режиме реального времени (ПЦР-РВ), направленная на обнаружение генетических маркеров основных миелопролиферативных заболеваний. Относительная экспрессия гена BCR/ABL (белок p210) равна 0,000% (IS), что исключило диагноз хронического миелолейкоза. С целью обнаружения маркеров хронического миелофиброза исследовались мутации 9 экзона гена CALR (кальретинулина) методом ПЦР с анализом ПЦР продуктов при помощи электрофореза в денатурирующих условиях с последующим прямым секвенированием ПЦР продуктов по Сэнгеру – мутации 9 экзона гена CALR не обнаружены. Определялись мутации в гене MPL-1 – не найдены. При проведении ДНК-диагностики мутации гена JAK2V617F-маркера хронических миелопролиферативных заболеваний выявлен положительный результат, свидетельствующий о наличии у пациентки эритремии.

После цитогенетического обследования был выставлен диагноз «Эритремия, II-B стадия». С 06.06.2019 начато лечение: гидреа (гидроксимочевина) 500 мг через день per os, аллопуринол 100 мг в день per os. Через месяц на фоне проводимого лечения в общем анализе крови выявлена положительная динамика (уменьшился тромбоцитоз с $1196 \times 10^9/\text{л}$ до $762 \times 10^9/\text{л}$), к лечению добавлен АЛЬФАРОНА (интерферон альфа-2b (ИФН-альфа-2b)) 3 млн МЕ 3 раза в неделю в/м, кардиомагнил 0,75 мг в сутки per os. Доза гидроксимочевины корректировалась под контролем общего анализа крови. Лечение пациентка переносила хорошо, никаких жалоб не предъявляла. В общем анализе крови отмечалось уменьшение количества лейкоцитов и тромбоцитов, но показатели оставались повышенными (табл. 1).

Таблица 1. Распределение умерших по причинам смерти (данные Федеральной службы государственной статистики)

Дата	Ht %	Эр $\times 10^{12}/\text{л}$	Hb г/л	ЦП	Лейк $\times 10^9/\text{л}$	Э %	Баз %	П %	С %	Л %	М %	Тр $\times 10^9/\text{л}$	СОЭ мм/ч
04.19	51,1	5,64	174	0,90	22,91	1	1	14	67	14	3	1102	1
06.19	46,7	5,07	154	0,92	28,90	0,2	0,5	94,2		2,6	2,5	762	8
07.19	50,2	5,23	163	0,96	17,59	2	1	7	74	11	5	548	-
08.19	52,1	5,31	168	0,98	13,47	-	-	-	-	-	-	521	-
09.19	50,3	4,91	161	0,92	13,53	-	-	-	-	-	-	513	-
12.19	46,2	4,50	155	0,93	11,53	-	-	-	-	-	-	498	6

Как видно из таблицы, на фоне лечения ПЭГ-ИФН-альфа-2a в комбинации с гидроксимочевинной и ацетилсалициловой кислотой отмечалась положительная динамика со стороны гемограммы. По данным УЗИ органов брюшной полости уменьшились размеры печени и селезенки. В настоящее время пациентка продолжает лечение и динамическое амбулаторное наблюдение у гематолога.

Как видно из таблицы, на фоне лечения ПЭГ-ИФН-альфа-2a в комбинации с гидроксимочевинной и ацетилсалициловой кислотой отмечалась положительная динамика со стороны гемограммы. По данным УЗИ органов брюшной полости уменьшились размеры печени и селезенки. В настоящее время пациентка продолжает лечение и динамическое амбулаторное наблюдение у гематолога.

Обсуждение клинического случая

Эритремия была впервые описана французским клиницистом Луи Анри Вакезом в 1892 году. Заболевание очень редко встречается в клинической практике, поэтому любой случай истинной полицитемии является важным с точки зрения диагностики и дальнейшей тактики ведения пациента. Целью публикации явилось описание одного из клинических случаев ИП. Это расширит представления об этом заболевании, поможет выявлять его на ранних стадиях, еще до появления клинических проявлений, и оптимизировать тактику ведения таких пациентов.

Главной гипотезой в этиологии и патогенезе ИП является многоэтапность возникновения заболевания, где предрасположенность к болезни реализуется под воздействием внешних факторов, повреждающих геном нормальной клетки и приводящих к ее злокачественной трансформации [5, 6]. Несмотря на то, что в последние годы достигнуты значительные успехи в расшифровке молекулярно-генетических механизмов Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний, к которым относятся ИП, эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ), первичный миелофиброз (ПМФ), первоначальная мутация, приводящая к малигнизации гемопоэтической клетки, неизвестна [5]. Установлено, что причиной клональной пролиферации при ИП является открытая в 2005 г. мутация в гене тирозинкиназы JAK2 (JAK2 V617F), расположенном на 9 хромосоме [6, 7, 8]. Данная мутация обнаруживается практически у всех больных ИП: в 96%

случаев в 14 экзоне, в 2% наблюдений в 12 экзоне [6, 7] и является важным диагностическим критерием при проведении дифференциального диагноза с симптоматическими эритроцитозами. Кроме мутаций гена JAK2 при ИП выявляют мутации и в других генах. Мутации гена MPL встречаются редко. Причем наиболее частые мутации MPLW515L/K в экзоне 10 [7, 8]. Данные мутации не являются строго специфичными для МПЗ и имеют вторичный генез в цепи генетических событий.

В 2013 г. появились данные о диагностической значимости соматических мутаций в 9-м экзоне гена CALR, кодирующего белок кальретикулин [3, 4]. Мутации в данном гене выявляются в 67% случаев при ЭТ и 88% при ПМФ при отсутствии мутаций в генах JAK2 и MPL. Другими авторами также подтверждается крайне высокая частота мутаций гена CALR у больных миелопролиферативными заболеваниями (в 70-84% случаев при отсутствии мутации гена JAK2). Кроме того, мутации CALR были обнаружены в 8% случаев при миелодиспластическом синдроме (МДС) и при других миелоидных неоплазиях, но отсутствовали при ИП. Молекулярно-генетические нарушения при Ph-негативных МПЗ приводят к активации JAK-STAT сигнального пути [4, 5, 6]. Результатом этого является повышение пролиферации и увеличение количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови при ИП. Таким образом, мутации в генах JAK2 и CALR имеют важное диагностическое значение. Их выявление свидетельствует о клональном характере заболевания и помогает в дифференциальной диагностике ИП, ЭТ, ПМФ от ряда других миелоидных неоплазий, а также вторичных эритроцитозов и тромбоцитозов.

Симптоматика ИП зависит от стадии развития болезни, количества морфологических элементов крови каждого типа, увеличения объема циркулирующей крови, а также тромбоэмболических и геморрагических осложнений. Долгое время болезнь протекает бессимптомно [6, 7]. У большинства пациентов ИП диагностируется случайно, при анализе морфологического состава крови. Могут быть выявлены симптомы, связанные с плеторическим синдромом (полнокровием) – красно-багровый цвет лица, ушных раковин, акроцианоз, покраснение слизистых оболочек ротовой полости и конъюнктивы, сетка из застойных вен при исследовании глазного дна (полицитемическое глазное дно), артериальная гипертензия, головные боли и головокружения, шум в ушах, нарушения зрения, эритромелалгия, кожный зуд, усиливающийся после горячей ванны, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, артериальный или, реже, венозный тромбозы (инсульт, инфаркт миокарда, тромбоз поверхностных вен, тромбоз мезентериальных сосудов (синдром Бадда-Киари)). Так же у пациентов с ИП в результате нарушенной функции тромбоцитов, иногда – приобретенного синдрома Виллебранда при уровне тромбоцитов $>1-1,5$ млн/мкл – могут быть кровотечения, чаще всего из слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта. Характерно увеличение селезенки (у 70%) и печени (у 40%).

Диагноз ИП устанавливается в соответствии с диагностическими критериями ВОЗ (2017) (табл. 2) на основании комплексной оценки клинической картины и лабораторных показателей (уровень доказательности А) [4].

Таблица 2. Диагностические критерии эритремии*

Большие критерии	1) Hb >165 г/л у мужчин, >160 г/л у женщин или Ht $>49\%$ у мужчин, $>48\%$ у женщин или увеличение массы эритроцитов 2) При трепанобиопсии повышенная миелоидная клеточность по отношению к возрасту с пролиферацией всех 3 линий гемопоэза (панмиелоз): эритро-, нейтрофило- и мегакариопоэтической, а также наличие плеоморфных, зрелых мегакариоцитов (разных размеров); этот критерий может не потребоваться в случае стойкого безусловного эритроцитоза: Hb >185 г/л у мужчин (Ht $>55,5\%$) или Hb >165 г/л у женщин (Ht $>49,9\%$), если выполнены 3 больших и малый критерии 3) Наличие мутации V617F гена JAK2 или мутации в экзоне 12 гена JAK2
Малый критерий	Снижение концентрации эритропоэтина в сыворотке

Примечание: *Должны быть выполнены все 3 больших критерия, или 2 первых больших и 1 малый критерий (ВОЗ, 2017)

В целом прогноз у больных ИП благоприятный, зависит от характера и тяжести тромбогеморрагических осложнений, времени до трансформации в постэритремический МФ или прогрессирования в острый миелолейкоз (ОМЛ). Согласно данным ВОЗ, 10-летняя выживаемость больных ИП составляет более 75%. Причиной смерти больных ИП являются тромбозы, геморрагические и инфекционные осложнения, нарушения функции внутренних органов, частота которых увеличивается при развитии постэритремического МФ или трансформации в ОМЛ [2].

При лечении ИП применяются следующие методы терапевтического воздействия: профилактика тромботических осложнений (антиагреганты), удаление избыточного количества эритроцитов (гемотрансфузии, эритроцитозферез), циторедуктивная терапия (гидрокарбамид, ИФН-альфа-2b, ПЭГ-ИФН-альфа-2a, руксолитиниб), лечение осложнений (тромбозы, тромбоэмболии), профилактика сердечно-сосудистых заболеваний [1, 3].

Заключение

Представленный случай интересен тем, что истинная полицитемия развилась у молодой женщины 38 лет, что является редкостью. Несмотря на высокий цитоз в общем анализе крови (гемоглобин выше 170 г/л, тромбоциты более 1000×10^9 /л, лейкоцитоз 20×10^9 /л), пациентка не предъявляла никаких характерных жалоб, заболевание протекало бессимптомно и было выявлено случайно при обследовании по другому поводу.

Трехростковая гиперплазия в гемограмме редко встречаются при ИП, поэтому с целью дифференциальной диагностики с другими миелопролиферативными заболеваниями (хроническим миелолейкозом, ПМФ и ЭТ) необходимо обязательное проведение цитогенетического анализа.

Количественная ПЦР-РВ на наличие генов BCR-ABL, CALR, MPL-1 и мутации JAK2 V617F является надежным методом диагностики различных форм МПЗ, в том числе и эритремии.

Литература (references)

1. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. В двух томах. Т.2. – М.: Практика, 2018. – 1264 с. [*Algoritmy diagnostiki i protokoly lechenija zabolevanij sistemy krovi*. Algorithms for diagnosis and treatment protocols of the blood system diseases / Ed. V.G. Savchenko. In two volumes. V.2. – М.: Practice, 2018. – 1264 p. (in Russian)]
2. Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Ковригина А.М. и др. Диагностика латентной истинной полицитемии (взгляд клинициста) // Терапевтический архив. – 2016. – №88. – С. 25-30. [Melikjan A.L., Suborceva I.N., Kovrigina A.M. i dr. *Terapevticheskij arhiv*. Therapeutic archive. – 2016. – N88. – P. 25-30. (in Russian)]
3. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Ковригина А.М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) // Гематология и трансфузиология. – 2017. – №62. – С. 25-60. [Melikjan A.L., Turkina A.G., Kovrigina A.M. i dr. *Gematologija i transfuziologija*. Hematology and transfusiology. – 2017. – N62. – P. 25-60. (in Russian)]
4. Суборцева И.Н., Меликян А.Л., Ковригина А.М., Судариков А.Б. Латентная истинная полицитемия // Гематология и трансфузиология. – 2016. – №61. – С. 72. [Suborceva I.N., Melikjan A.L., Kovrigina A.M., Sudarikov A.B. *Gematologija i transfuziologija*. Hematology and transfusiology. – 2016. – N61. – P. 72. (in Russian)]
5. Alvarez-Larran A., Pereira A., Cervantes F. et al. Assessment and prognostic value of the European Leukemia Net criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera // *Blood*. – 2012. – N119. – P. 1363-1369.
6. Barosi G., Mesa R., Finazzi G. et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project // *Blood*. – 2013. – N121. – P. 4778-4781.
7. Marchioli R., Finazzi G., Landolfi R. et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera // *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. – N23. – P. 2224-2232.
8. Vannucchi A.M. How I treat polycythemia vera // *Blood*. – 2014. – N124. – P. 3212-3220.

Информация об авторах

Молоткова Светлана Андреевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: artem-new@mail.ru

Волк Татьяна Геннадиевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Volk161216@yandex.ru

Гуревич Оксана Васильевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: pip1-79@yandex.ru

Дехнич Наталья Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: n.dekhnich@mail.ru

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КОСТНОЙ ПРОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ С ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ МЕТОДОМ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ УЛЬТРАСОНОМЕТРИИ В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ© Крутикова Н.Ю.¹, Тещенков А.В.², Крикова А.В.¹, Дмитриева Е.В.¹¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²Российская детская клиническая больница Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Россия, 119571, Москва, Ленинский проспект, 117*Резюме*

Цель. Оценить костную прочность у детей с латентной формой туберкулеза методом количественной ультрасонометрии.

Методика. Проведено количественное ультразвуковое исследование трубчатых костей верхней и нижней конечностей у 177 пациентов, из них 132 инфицированных микобактериями туберкулеза (VI диспансерная группа), 45 – группа сравнения, дети, имеющие 2 группу здоровья. Возраст от 5 до 15 лет ($9,3 \pm 4,2$ года). Определяли скорость ультразвуковой волны (SOS, м/с) и интегральный показатель Z-score – величина, характеризующая отклонение фактических значений костной прочности у ребенка от средних величин для конкретной возрастной группы, выражается в единицах стандартного отклонения. Нормальные значения костной прочности определяли в диапазоне 25-100 перцентиля (Z-score выше 0). Тенденцию к снижению устанавливали при значениях скорости звука в диапазон 10-25 перцентиля (Z-score – 1 до 0 SD). Умеренное снижение костной прочности диагностировали при скорости звука ниже 10 перцентиля (Z-score ниже – 1 SD). Выраженное снижение менее 3 перцентиля (Z-score ниже – 2 SD).

Результаты. По результатам количественной ультрасонометрии определено, что тубинфицированные дети имели достоверное снижение прочности кости по сравнению с возрастными нормами в 83,4%. Выраженное снижение показателей прочности кости диагностированы у 11% детей основной группы (в группе сравнения таких детей не встречалось). Таким образом, достоверно чаще в основной группе встречались дети с низкими показателями прочности кости, чем в группе контроля (83,4% – в 1 группе и 37,7% во 2 группе, $p < 0,01$).

Заключение. Установлено, что более чем у 80% детей с латентной туберкулезной инфекцией наблюдается снижение прочности костной ткани. Ранняя диагностика и лечение нарушений со стороны костно-мышечной системы, мультидисциплинарная реабилитация данных пациентов – главные факторы улучшения результатов лечения, коррекции сопутствующей патологии, повышения качества жизни и снижения инвалидизации этих детей в будущем.

Ключевые слова: остеоденситометрия, дети, латентная туберкулезная инфекция, прочность костной ткани

ASSESSMENT OF BONE STRENGTH IN TB-INFECTED CHILDREN WITH QUANTITATIVE METHOD OF ULTRASONOMETRY IN OUTPATIENT CLINICSKrutikova N.Yu¹, Teschenkov A.V.², Krikova A.V.¹, Dmitrieva E.V.¹¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia²Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, 117, Leninsky Prospect, 119571, Moscow, Russia*Abstract*

Objective. To assess bone strength in children infected with mycobacterium tuberculosis.

Methods. Features of physical development were assessed and quantitative ultrasound examination of the tubular bones of the upper and lower extremities was carried out in 132 patients, 177 infected with Mycobacterium tuberculosis (Group VI of dispensary classification), 45 children comprised – a comparison group (Group 2 of dispensary classification) aged 5-15 years ($9,3 \pm 4,2$ years). The speed of the ultrasonic wave (SOS, m/s) and the integral Z-score were recorded. Z-score is a value that characterizes deviations in the rates of bone strength in a child compared with average rates for a

particular age group and given in units of standard deviation. Bone strength rates were assessed in the 25-100 percentile range (Z-score above 0). The downward trend was established in sound velocity values in the range of 10-25 percentile (Z-score – 1 to 0 SD). Moderate decrease in bone strength was diagnosed at a sound speed below the 10th percentile (Z-score below – 1 SD). Significant decrease less than three percentiles (Z-score below – 2 SD).

Results. Quantitative ultrasonometry identified that TB infected children had a significant decrease in bone strength compared to the age norms of 83.4%. Marked decrease in bone strength indicators was diagnosed in 11% children in the main group (no such children were found in the comparison group). Thus, children with low bone strength were significantly more common in the main group than in the control group (83.4% in group 1 and 37.7% in Group 2, $p < 0.01$).

Conclusion. More than 80% of children with latent tuberculosis infection have decreased bone strength. In this case, the severity of deviations increases with the duration of infection exposure. It is necessary to clarify the reasons for the observed process in children. Early diagnostics and treatment of musculoskeletal system disorders, multidisciplinary rehabilitation of these patients are the main factors for the improvement of treatment results, treatment of concomitant pathology, improving the quality of life and reducing disability in the group of children in the future.

Keywords: quantitative ultrasound study, children, Mycobacterium tuberculosis infection, tubal infection, bone strength

Введение

Актуальность проблемы оценки перспектив реабилитационных мероприятий у младенцев, рожденных с замедлением внутриутробного роста, обусловлена значимым вкладом последствий данной нозологической формы в состояние здоровья на последующих этапах роста организма индивида [1-3, 6-8, 10-13, 15-17]. Как видно из опыта работы учреждений здравоохранения Российской Федерации подавляющее большинство детей, рожденных с замедлением внутриутробного роста, из отделений физиологии новорожденных перинатальных центров выписываются как практически здоровые на 3-5 сут. жизни и также наблюдаются в амбулаторно-поликлинических условиях. Реабилитационные мероприятия у таких детей проводятся по стандартным схемам. Установленные факты приводят к усугублению проблемы заболеваемости и инвалидизации взрослых, определяя социальные и экономические затраты.

По данным современной литературы за последнее десятилетие увеличилось число детей инфицированных микобактериями туберкулеза и наблюдаемых в противотуберкулезных диспансерах, в связи с выявленной положительной пробой Манту. Диагностические мероприятия среди детей и подростков в Смоленской области в 2018 году охватили туберкулинодиагностикой детей 0-7 лет и составили при этом 85,7%; проведение Диаскинтеста (ДСТ) диагностикой детей 8-14 лет одновременно достиг – 77,2%; охват рентгенофлюорографическими осмотрами подростков проведен у – 82,3% человек [4]. Дети, инфицированные микобактериями туберкулеза, но не имеющие локальных форм заболевания относятся в шестую группу диспансерного наблюдения, где наблюдают детей с повышенным риском заболевания локальным туберкулезом (VI группа) [2,3,4].

Большое количество жалоб детей на боли со стороны опорно-двигательного аппарата (судороги в икроножных мышцах, боли в конечностях при физической нагрузке), а также нарушение физического развития и выявления у них целого ряда других состояний, диктуют необходимость изучения состояния здоровья этой группы детей [3, 6, 7]. По последним научным данным тубинфицированные дети, кроме нарушений в физическом развитии имеют напряженный механизм адаптации, что в свою очередь приводит к различным коморбидным состояниям [1]. Уже есть ряд работ по изучению сопутствующей патологии у данной группы детей [1, 5, 10]. Однако, отсутствуют исследования по изучению состояния костно-мышечной системы у детей с латентной формой туберкулеза.

Цель исследования – оценить костную прочность у детей с латентной формой туберкулеза методом количественной ультрасонометрии.

Методика

В ходе исследования нами проведено инструментальное обследование состояния костной прочности методом количественного ультразвукового исследования (КУС) 132 пациентам,

инфицированных микобактериями туберкулеза. Пациенты имели возраст от 5 до 15 лет (средний возраст $9,3 \pm 4,2$ года) и состояли на диспансерном учете в детском отделении ОГБУЗ Смоленского противотуберкулезного диспансера. Критерии включения в исследование детей явились: подтвержденная у них тубинфицированность при проведении реакции Манту и Диаскинтестом в поликлинических условиях, дети относятся в VI группу диспансерного наблюдения, желание пациента или его представителя участвовать в исследовании методом КУС для определения костной прочности.

Критерии исключения: локальные формы туберкулеза, хроническая сопутствующая патология, оказывающая влияние на костный обмен эндокринные заболевания, хронические гастроэнтерологические заболевания, остеохондропатии и т.д. Группа сравнения представлена детьми аналогичного возраста (5-15 лет), имеющих 2 группу здоровья (45 детей). Это дети, наблюдающиеся в детской поликлинике, не имеющие хроническую патологию.

В исследовании для определения состояния костной прочности мы применяли КУС. Ультразвук регистрирует малейшие изменения в плотности биологических сред. Метод объективен и не несет лучевую нагрузку, кроме того КУС используют в любом возрасте. В результате прохождения ультразвука вдоль кости визуализируется только количественный анализ (масса, структура кости или «качество» кости), что называется «прочностью кости» [8, 9]. Она определяется как «скорость звука» (SOS) м/с. Использовали прибор – «Omnisense mini Omni», Израиль. При оценке показателей ультразвуковой денситометрии использовалась следующая классификация: нормальные значения ($z\text{-score} > 0\text{ SD}$), тенденция к снижению прочности кости ($z\text{-score}$ от $-0,1$ до $-0,9\text{ SD}$) и снижение прочности кости ($z\text{-score}$ от -1 до $-1,9\text{ SD}$) и выраженное снижение прочности кости ($z\text{-score}$ менее -2 SD)

Статистическая обработка данных включала методы описательной статистики. Выборочные характеристики представлены в виде средней \pm стандартная ошибка средней. Построение доверительного интервала 95% ДИ проводилось по формуле для долей и частот методом Вальда. Достоверность различия изучаемых признаков оценивалась с помощью 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

По результатам КУС определено, что тубинфицированные дети имели достоверное снижение прочности кости по сравнению с возрастными нормами в 83,4% случаев (95%ДИ: 44,91-61,75%), а с группой сравнения в 64%. Выявленное снижение показателей прочности кости (ниже 2,5 стандартных отклонений) диагностированы у 11% детей основной группы (в группе контроля таких детей не встречалось). Данный факт говорит о выраженном снижении прочности кости, сопоставимой с остеопорозом. Кроме того, большой процент детей (41,7%) основной группы имели низкие показатели скорости звука от $-1,0$ стандартных отклонений до $-1,9$. Таким образом, достоверно чаще в основной группе встречались дети с низкими показателями прочности кости, чем в группе контроля (83,4% – в 1 группе и 37,7% во 2 группе, $p < 0,01$).

Таблица 1. Результаты определения состояния костной прочности у детей количественной ультрасонометрией

Количество человек	Всего детей 177 человек						Угловое преобразование Фишера $\Phi^*_{эмп}$
	z-score основная группа, n=132			z-score группа сравнения, n=45			
	Абсолютные частоты, n_1	Относительные частоты, $n_1\%$	95% ДИ	Абсолютные частоты, n_2	Относительные частоты, $n_2\%$	95% ДИ	
Референсные значения							
0 и более	22	16,6	9,3-26,1	28	62,2	49,6-88,7	2,978*
- 0,1 – (-0,9)	40	30,3	22,5-43,3	10	22,2	14,1-34,0	2,086*
-1,0 – (-1,9)	55	41,7	27,3-48,7	7	15,5	8,2-20,4	2,441*
-2,0 и менее	15	11,4	8,3-28,7	-	-	-	-

Примечание. 95% ДИ – 95% доверительный интервал экстенсивного показателя прочности кости, $\Phi^*_{эмп}$ – угловое преобразование Фишера; p – статистическая значимость; *p < 0,05

Была проведена оценка параметров «скорости звука ультразвуковой волны» (SOS) по возрасту детей и выявлено, что наиболее низкие показатели имели дети 5-6 лет основной группы – $3571,3 \pm 32,7$, что соответствует $z\text{-score} = -2,4 \pm 0,7$ ($p = 0,0477$ по сравнению с группой контроля) и 7-9 лет $3588,1 \pm 25,4$ ($z\text{-score} = -2,5 \pm 0,5$, $p = 0,002$). Дети других возрастных групп не имели достоверных различий в показателях ультразвуковой остеоденситометрии (табл. 2).

Таблица 2. Результаты определения «скорости звука» кости в зависимости от возраста пациентов

Количество человек Возрастные группы	SOS						Критерий Манна-Уитни, P-значение
	SOS основная группа, n=132			SOS группа сравнения, n=45			
	Абсолютные частоты, n ₁	Относительные частоты, n ₁ %	M±m	Абсолютные частоты, n ₂	Относительные частоты, n ₂ %	M±m	
5-6 лет	30	22,7	3571,3±32,7	10	22,2	3685,5±44,1	0,0477*
7-9 лет	40	30,3	3588,1±25,4	14	31,1	3705,6±25,6	0,002*
10-12 лет	32	24,3	3678,1±26,3	13	28,9	3706,4±28,2	0,4413**
13-15 лет	30	22,7	3727,6±27,7	8	17,8	3775,3±45,3	0,3778**

Примечание. M±m: среднее±стандартная ошибка среднего; p – статистическая значимость; *p<0,05; ** p>0,05

Обсуждение результатов исследования

Известно, что костная ткань активно реагирует своим состоянием под влиянием различных неблагоприятных воздействий и патологических факторов, при этом меняется как костный метаболизм в организме, так и структура кости. Костная ткань приспосабливаясь к воздействиям внешней среды постоянно изменяет не только внутреннюю свою структуру, но и проявляется изменениями внешней формы кости. Неблагоприятные эндогенные и экзогенные воздействия при ЛТИ у детей могут существенно повлиять на правильное формирование костной ткани, что и приводит к формированию остеопении и остеопороза.

В ходе проведенного исследования, установлен факт снижения прочности кости в среднем в 83% случаев, а у 11% детей диагностирован выраженное снижение прочности кости, сопоставимое с остеопорозом. Выявлены различия снижения прочности кости у детей от возрастного признака. Отмечены достоверные различия показателей прочности кости у детей в возрастной группе 5-6 лет и 7-9 лет. Возможно в данные периоды детства происходит физиологическое вытяжение линейных размеров ребенка и физиологическое снижение прочности кости усугубляется наличием латентной туберкулезной инфекции, что приводит к изменениям в структуре кости.

Заключение

Проведена оценка костной прочности детей с латентной формой туберкулеза. Установлено, что более, чем у 80% детей с латентной туберкулезной инфекцией наблюдается снижение прочности костной ткани. При этом выраженное нарушение наблюдается в первом периоде вытяжения. Ранняя диагностика и лечение нарушений со стороны костно-мышечной системы, мультидисциплинарная реабилитация данных пациентов – главные факторы улучшения результатов лечения, коррекции сопутствующей патологии, повышения качества жизни и снижения инвалидизации этих детей в будущем.

Литература (references)

1. Авдеева Т.Г., Крикова А.В., Мякишева Т.В. и др. Влияние персистирующих инфекций на возникновение инфицирования микобактериями туберкулеза у детей раннего возраста // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т.18., №3. – С.195-203. [Avdeeva T.G., Krikova A.V., Myakishева T.V. i dr. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2019. – V.18, N3. – P. 195-203. (in Russian)]

2. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Севостьянова Т.А., Клевно Н.И. Туберкулез у детей в России и задачи фтизиатрической и общей педиатрической службы по профилактике и раннему выявлению заболевания // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – №3. – С.40-46. [Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Sevostyanova T.A., Klevno N.I. *Tuberkulez i bolezni legkih*. Tuberculosis and Lung Diseases. – 2014. – N3. – P. 40-46. (in Russian)]
3. Глазунова С.Н. Особенности физического развития и психоэмоционального состояния тубинфицированных детей // Вестник Челябинского государственного педагогического университета. – 2011. – №4. – С.335-347. [Glazunova S.N. *Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta*. Bulletin of the Chelyabinsk State Pedagogical University. – 2011. – N4. – P. 335-347. (in Russian)]
4. Гуденков М.А., Крикова А.В., Евсеев А.В. и др. Туберкулёз: оценка эпидемической ситуации в Смоленской области // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.19., №1.– С.250-255. [Gudencov M.A., Krikova A.V., Evseev A.V. i dr. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2020. – V.19, N1. – P. 250-255. (in Russian)]
5. Приказ Минздрава России №109 от 21.03.2003 (ред. от 05.06.17) «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» [Приказ Минздрава России. Order of the Ministry of Health of Russia. (in Russian)]
6. Путина Н.Ю. Возрастные и соматотипологические особенности морфофункционального развития тубинфицированных детей: Дис. ... канд. мед. наук. – Тюмень; 2015. [Putina N.Yu. *Vozrastnye i somatotipologicheskie osobennosti morfofunkcional'nogo razvitiya tubinficirovannyh detej*. [dissertation] Tyumen'; 2015. (in Russian)]
7. Путина Н.Ю., Чирятева Т.В., Орлов С.А., Жвавый П.Н. Особенности морфофункционального развития тубинфицированных детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т.61, №4. – С. 270. [Putina N.Yu., Chiryateva T.V., Orlov S.A., Zhvavy P.N. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2016. – V.61, N4. – P. 270. (in Russian)]
8. Bianchi M.L., Leonard M.B., Bechtold S. et al. Bone health in children and adolescents with chronic diseases that may affect the skeleton: the 2013 ISCD Pediatric Official Positions. *Journal of Clinical Densitometry*. – 2014. – V.17. – P. 281-294.
9. Damilakis J., Galanakis E., Mamoulakis D. et al. Quantitative Ultrasound Measurements in Children and Adolescents with: Type 1 Diabetes // *Calcified Tissue International*. – 2004. – V.74. – P. 424-428S.
10. Frost H.M. Defining osteopenias and osteoporoses: another view (with insights from a new paradigm). *Bone*. – 1997. – V.20, N.5. – P. 385-391. DOI: 10.1016/s8756-3282(97)00019-7
11. Williams K.M. Update on Bone Health in Pediatric Chronic Disease // *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America*. – 2016. – V.45, N2. – P. 27. DOI: 10.1016/j.ecl.2016.01.009

Информация об авторах

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

Тещенков Антон Викторович – врач отделения клинической иммунологии и ревматологии. Российская детская клиническая больница федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: krutnad@mail.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

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

АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЙ И ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС НОВОРОЖДЁННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

© Прилуцкая В.А., Сукало А.В., Гончарик А.В., Павловец М.В.

*УО «Белорусский государственный медицинский университет», Беларусь, 220116, Минск, пр. Дзержинского, 83**Резюме*

Цель. Проанализировать особенности антропометрического и гормонального статуса новорождённых детей от матерей с сахарным диабетом (СД) с учетом прегравидарного индекса массы тела (ИМТ) матери.

Методика. Обследовано 76 доношенных детей: Gr1A – от матерей с СД 1 типа и нормальным ИМТ (n=25), Gr1B – от матерей с СД 1 типа и прегравидарным ИМТ>25 кг/м² (n=21), GrК – дети от матерей без СД и избыточной массы тела (n=30).

Результаты. Установлено, что дети от матерей с сочетанием СД 1 типа и избыточной массы тела/ожирения имели наиболее значимые антропометрические и гормональные отклонения. Для этих новорожденных характерны достоверно более высокие прямые и производные антропометрические показатели при рождении, достоверно более высокая частота регистрации макросомии. Вес матери накануне беременности, гестационная прибавка массы тела коррелировали с уровнями лептина и ИФР-1 пуповинной крови. У младенцев, рождённых от матерей с СД 1 типа и высоким прегравидарным ИМТ, повышенное содержание лептина отмечено в динамике раннего неонатального периода, выявлены корреляционные связи между уровнем ИФР-1 пуповинной крови и массой тела ($r=0,608$, $p<0,01$) и длиной тела ($r=0,572$, $p<0,05$) детей, содержанием лептина сыворотки на первые сутки жизни и окружностью груди ($r=0,604$, $p<0,05$) и массой тела младенцев ($r=0,476$, $p<0,05$).

Заключение. Дальнейшие исследования позволят изучить детали влияния коморбидной патологии матерей в виде СД 1 типа и ожирения на рост и гормональный статус их новорождённых детей.

Ключевые слова: лептин, адипонектин, ИФР-1, новорождённый, сахарный диабет, избыточная масса тела, макросомия

ANTHROPOMETRIC AND HORMONAL CHARACTERISTICS OF NEWBORNS FROM MOTHERS WITH DIABETES MELLITUS

Prilutskaya V.A., Sukalo A.V., Goncharik A.V., Pavlovets M.V.

*Belarusian State Medical University, Republic of Belarus, 220116, Minsk, Dzerzhinski Ave., 83**Abstract*

Objective. To analyze the anthropometric and hormonal status features of newborns from mothers with diabetes mellitus (DM), taking into account pre-pregnancy body mass index (BMI).

Methods. 76 full-term neonates were examined: Gr1A – babies from mothers with type 1 diabetes and healthy BMI range (n = 25), Gr1B – from mothers with diabetes type 1 and pre-pregnancy BMI > 25 kg / m² (n = 21), GrC – newborns from mothers without diabetes with healthy BMI range (n = 30).

Results. We found out that babies from mothers with diabetes type 1 and overweight / obesity comorbidity had the most significant anthropometric and hormonal disorders. This group newborns is characterized by significantly higher direct and derived anthropometric parameters, a higher frequency of macrosomic neonates. Maternal pre-pregnancy weight, gestational weight gain correlated with leptin and IGF-1 cord blood levels. Leptin levels in the early neonatal period were higher in newborns from mothers with diabetes type 1 and pre-pregnancy BMI > 25 kg / m². We established a positive correlation between the IGF-1 cord blood level and babies' body weight ($r = 0.608$, $p < 0.01$), body length ($r = 0.572$, $p < 0.05$); serum leptin concentration in the 1st day of life and neonates chest circumference ($r = 0.604$, $p < 0.05$), body weight ($r = 0.476$, $p < 0.05$).

Conclusions. Further research will allow us to study details of maternal diabetes type 1 and obesity comorbidity effect on their newborns growth and hormonal characteristics.

Keywords: leptin, adiponectin, IGF-1, newborn, diabetes mellitus, overweight, macrosomia

Введение

Диабет встречается у 0,5-1% беременных, при этом из общего количества случаев в 10-13% сахарный диабет (СД) является прегравидарным, а в 87-90% диагностируется во время беременности (гестационный сахарный диабет) [3, 4, 8]. СД 1 типа оказывает отрицательное воздействие на течение беременности, развитие плода, нарушает физическое развитие и адаптацию новорождённых (полицитемия, гипогликемия, затяжной характер желтухи, дыхательные расстройства) [1, 11, 12].

В последнее время наметился рост количества женщин с избыточной массой тела (МТ) на фоне СД 1 типа, что усугубляет течение беременности в связи с коморбидностью процесса. Беременность на фоне избыточной МТ и ожирения протекает в 45-85% случаев с гестационными осложнениями; наблюдаются нарушения функционирования фетоплацентарного комплекса с развитием внутриутробной гипоксии плода (до 70%), макросомия (50%). Механизм, посредством которого ожирение вызывает неблагоприятные исходы беременности, является не совсем определенным [5, 6, 13].

Особое внимание исследователей в последние годы обращено к концепции фетального программирования хронических заболеваний взрослых, связывающей сердечно-сосудистые и ряд эндокринных заболеваний с особенностями внутриутробного развития, нарушениями фетоплацентарного комплекса в антенатальном периоде. В литературе появляется все больше данных, свидетельствующих о роли эндокринопатий в эпигенетическом программировании и увеличении риска ожирения и метаболического синдрома для женщины и ее потомства в будущем [2, 9].

С недавнего времени все большее значение придается эндокринной функции жировой ткани, продуцирующей множество факторов с широким спектром биологического действия, которые играют важную роль в регуляции гормонального обмена, обмена липидов и глюкозы, развитии инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции и атеросклероза [2, 7]. К адипокинам относят лептин, адипонектин, резистин, висфатин и др. Синтез и секреция адипонектина стимулируется инсулином и инсулиноподобным фактором роста-1 (ИФР-1). Интерес представляет изучение данных показателей и их взаимосвязи с метаболическими показателями у матери с СД и антропометрическими характеристиками новорождённых детей.

Цель – оценить особенности антропометрического и гормонального статуса новорождённых детей от матерей с сахарным диабетом, учитывая прегравидарный индекс массы тела (ИМТ) матери.

Методика

Группу наблюдения составили 76 доношенных детей (46 от матерей с СД и 30 детей контрольной группы), рожденных и находившихся на обследовании и лечении в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» в 2018-2019 годах. Средний срок гестации 38,44±0,99 недели. Среди обследованных было 37 (48,7%) мальчиков и 39 (51,3%) девочек. Данные анамнеза матерей, состояния здоровья и результатов лабораторно-инструментального обследования новорожденных детей получены в путем выкопировки результатов обследования из медицинской документации: форма № 112/у «История развития ребенка»; форма № 096/у «История родов»; форма № 097/у «История развития новорожденного»; форма № 113/у «Обменная карта», форма № 003/у-07 «Медицинская карта стационарного пациента» с заполнением специально разработанных карты обследования, компьютерной базы данных. Критерии включения: доношенные новорождённые от матерей с СД 1 типа; отсутствие отказа женщины от использования данных в исследовании.

Критерии исключения: недоношенные младенцы; новорождённые от матерей с СД 2 типа, гестационным СД, MODY-диабетом и др.; наличие выявленной хромосомной патологии, генетических заболеваний и болезней обмена; дети от многоплодной беременности; несоответствие критериям включения.

Программа исследования, карта обследования новорожденных детей, форма информированного согласия для выполнения исследований одобрены и утверждены на заседании комитета по этике ГУ «РНПЦ «Мать и дитя».

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле ВОЗ: $ИМТ = m / L^2$, кг/м², где ИМТ – индекс массы тела, m – масса тела, кг, L – длина тела, м².

Оценка исходного прегравидарного ИМТ матерей как фактора риска отклонений физического развития (ФР) младенцев проводилась на основании рекомендаций ВОЗ: нормальный ИМТ – 18,5-24,99 кг/м², избыточная масса тела (ИзМТ) при ИМТ равном 25-29,99 кг/м², ожирение – 30 кг/м² и более [3, 15]. Женщин с прегравидарным дефицитом МТ не было.

С учетом прегравидарного ИМТ основная группа новорождённых от матерей с СД 1 типа разделена на 2 подгруппы: Гр1А – от матерей с СД 1 типа и нормальным ИМТ ($n=25$, средний возраст $27,6 \pm 3,6$ лет, прегравидарный ИМТ $22,3 \pm 2,0$ кг/м², гестационная прибавка массы тела $13,2 \pm 3,8$ кг), Гр1В – от матерей, имевших СД 1 типа и ИМТ >25 кг/м² ($n=21$, средний возраст $27,4 \pm 2,9$ лет, прегравидарный ИМТ $29,3 \pm 2,8$ кг/м², гестационная прибавка массы тела $10,7 \pm 4,7$ кг). Группа контроля (ГрК) – дети от матерей с физиологической беременностью, не имевших СД 1 типа и избыточной МТ ($n=30$, средний возраст $30,3 \pm 5,1$ лет, прегравидарный ИМТ $20,9 \pm 2,7$ кг/м², гестационная прибавка массы тела $12,8 \pm 3,3$ кг) (табл. 1). Средний уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) накануне, в 1-м, 2-м и 3-м триместрах беременности у женщин Гр1А составил $6,7 \pm 2,2\%$, $6,5 \pm 1,9\%$, $6,2 \pm 1,3\%$ и $6,2 \pm 0,8\%$, в Гр1В – $6,8 \pm 1,5\%$, $6,9 \pm 1,1\%$, $6,6 \pm 0,9\%$ и $7,0 \pm 0,8\%$ соответственно. Матери с СД 1 типа выделенных подгрупп не имели достоверных различий по стажу и классу СД 1 типа, способам инсулинотерапии, паритету беременности и родов.

Таблица 1. Анамнестические данные матерей новорожденных обследованных групп

Показатель	Матери новорожденных детей			Статистическая значимость различий между группами
	Гр1А (n=25)	Гр1В (n=21)	ГрК (n=30)	
Возраст, лет	$27,6 \pm 3,6$	$27,4 \pm 2,9$	$30,3 \pm 5,1$	$P_{1В-К}=0,002$
Стаж сахарного диабета, лет	6,8 (3,5; 11,9)	7,8 (2,1; 14,6)	-	-
Уровень гликированного гемоглобина				
накануне беременности, %	$6,7 \pm 2,2$	$6,8 \pm 1,5$	-	-
в 1-м триместре, %	$6,5 \pm 1,9$	$6,9 \pm 1,1$	-	-
во 2-м триместре, %	$6,2 \pm 1,3$	$6,6 \pm 0,9$	-	-
в 3-м триместре, %	$6,2 \pm 0,8$	$7,0 \pm 0,8$	-	$P_{1А-1В}=0,015$
Средний уровень HbA1c, %	$6,2 \pm 1,3$	$6,9 \pm 0,9$	-	-
Прегравидарный ИМТ, кг/м ²	$22,3 \pm 2,0$	$29,3 \pm 2,8$	$20,9 \pm 2,7$	$P_{1В-К} < 0,001$ $P_{1А-1В} < 0,001$
Масса тела накануне беременности, кг	$62,7 \pm 5,0$	$81,6 \pm 10,2$	$55,2 \pm 5,4$	$P_{1А-К}=0,037$ $P_{1В-К}=0,002$ $P_{1А-1В}=0,003$
Прибавка массы тела за беременность, кг	$13,2 \pm 3,8$	$10,7 \pm 4,7$	$12,8 \pm 3,3$	-
Беременность по счету	1,9 (1,0; 2,0)	1,8 (1,0; 2,5)	1,7 (1,0; 2,0)	-
Роды по счету	1,4 (1,0; 2,0)	1,4 (1,0; 2,0)	1,3 (1,0; 1,0)	-

Примечание: в таблице указаны только достоверные различия

В сформированных группах проведен анализ антропометрических показателей и результатов лабораторно-инструментального обследования детей при рождении и в динамике неонатального периода. Для оценки физического развития детей к моменту рождения применялись программа ВОЗ Anthro [15], таблицы R.M. Fenton в модификации 2013 г. [6]. Критерием крупновесности при рождении считали МТ более 90 центиля для данного срока гестации. ИМТ, перцентильные показатели и z-score МТ, ИМТ, длины тела новорожденных рассчитаны с помощью антропометрического калькулятора программы ВОЗ Anthro [15].

Определение концентраций адипокинов и ИФР-1 в пуповинной крови и сыворотке новорожденных детей проводилось с использованием наборов «Demeditec Diagnostics GmbH» Adiponectin ELISA, «DRG Instruments GmbH» Leptin ELISA и «DRG International Inc.» IGF-1 600

ELISA на автоматизированной системе плащечного иммуноферментного анализатора Freedom evo 75, TECAN Austria GmbH.

Полученные результаты обработаны параметрическими и непараметрическими методами вариационной статистики с применением пакета программ «Statistica 10.0» и Microsoft Excel. Нормальность распределения количественных признаков оценивалась тестами Колмогорова-Смирнова. Для величин, имеющих нормальное распределение, рассчитывалась средняя арифметическая (M), стандартное отклонение (m). Для величин, имеющих отличное от нормального распределение, рассчитывались медиана и интерквартильный размах (Q25; Q75). Для определения статистически значимых количественных различий между группами использовали критерии Стьюдента или Манна-Уитни. Для определения статистически значимых качественных различий применялся критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса или критерий Фишера. При оценке связи между показателями использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Статистическую значимость различий принимали при вероятности безошибочного прогноза не менее 95,5% ($P < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

Подробный анализ антропометрических показателей новорождённых исследуемых групп представлен в табл. 2.

Таблица 2. Антропометрические параметры новорождённых обследованных групп

Параметры	Новорожденные дети			Статистическая значимость различий между группами
	Гр1А (n=25)	Гр1В (n=21)	ГрК (n=30)	
Масса тела, г	3805,0 (3570,0; 4850,0)	4350,0 (3950,0; 4560,0)	3120,0 (3100,0; 3160,0)	$P_{1A-K}=0,003$ $P_{1B-K}=0,002$
Перцентили массы тела	75,20 (55,90; 84,60)	98,40 (88,10; 98,70)	31,80 (30,30; 43,70)	$P_{1A-K}=0,005$ $P_{1B-K}=0,002$ $P_{1A-1B}=0,003$
Z-score массы тела	0,90 (0,45; 3,10)	2,15 (1,18; 2,24)	-0,47 (-0,57; -0,16)	$P_{1A-K}=0,002$ $P_{1B-K}=0,002$
Длина тела, см	52,5 (50,0; 55,0)	55,0 (53,0; 55,0)	51,0 (50,0; 53,0)	$P_{1B-K}=0,010$
Перцентили длины тела	90,25 (60,00; 95,00)	98,80 (95,00; 99,70)	72,20 (67,60; 95,00)	$P_{1B-K}=0,033$ $P_{1A-1B}=0,003$
Z-score длины тела	1,59 (0,46; 2,70)	2,70 (2,07; 3,14)	0,59 (0,46; 1,65)	$P_{1B-K}=0,008$
ИМТ, кг/м ²	13,86 (13,14; 14,98)	14,36 (13,42; 14,77)	12,00 (11,70; 12,04)	$P_{1A-K}=0,002$ $P_{1B-K}=0,002$
Перцентили ИМТ	62,70 (41,50; 74,30)	78,80 (52,70; 84,20)	11,80 (7,00; 12,60)	$P_{1A-K}=0,003$ $P_{1B-K}=0,002$ $P_{1A-1B}=0,003$
Z-score ИМТ	0,38 (-0,21; 1,15)	0,80 (0,07; 1,00)	-1,18 (-1,29; -1,14)	$P_{1A-K}=0,002$ $P_{1B-K}=0,002$
Окружность головы, см	35,5 (35,0; 37,0)	36,0 (35,0; 37,0)	34,0 (33,0; 34,0)	$P_{1A-K}=0,017$ $P_{1B-K}=0,004$
Окружность груди, см	35,0 (34,0; 38,0)	37,0 (35,0; 37,0)	33,0 (33,0; 34,0)	$P_{1A-K}=0,047$ $P_{1B-K}=0,006$

Примечание: в таблице указаны только достоверные различия

Средняя масса тела новорождённых в Гр1А составила 3805,0 (3570,0; 4850,0) г, в Гр1В – 4350,0 (3950,0; 4560,0) г, что было достоверно больше показателя детей группы контроля (ГрК 3120,0 (3100,0; 3160,0) г, $P_{1A-K}=0,003$; $P_{1B-K}=0,002$). Z-score МТ был равен 0,90 (0,45; 3,10), 2,15 (1,18; 2,24) и -0,47 (-0,57; -0,16) соответственно ($P_{1A-K}=0,002$; $P_{1B-K}=0,002$). Средняя длина тела новорождённых в Гр1А составила 52,5 (50,0; 55,0) см, в Гр1В – 55,0 (53,0; 55,0) см и детей контрольной группы – 51,0 (50,0; 53,0) см ($P_{1B-K}=0,010$). Z-score длины тела младенцев групп наблюдения оказался 1,59 (0,46; 2,70), 2,70 (2,07; 3,14), 0,59 (0,46; 1,65) соответственно ($P_{1B-K}=0,008$).

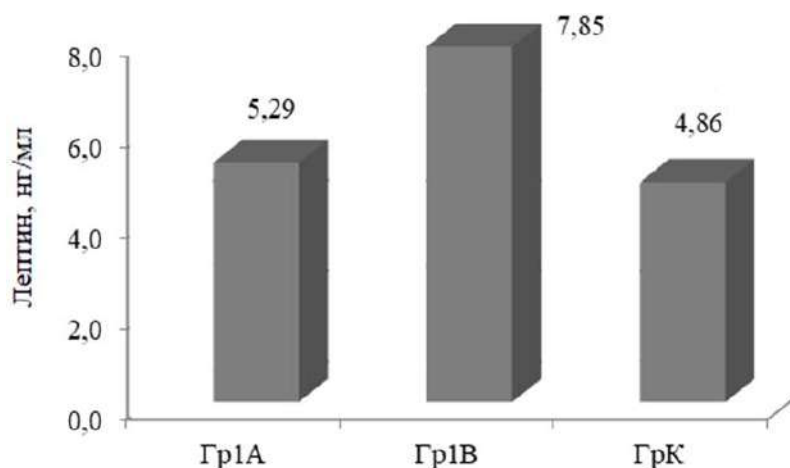


Рис. 1. Медианы лептина пуповинной крови новорожденных Гр1А, Гр1В и ГрК

Производные показатели ФР новорождённых были статистически значимо выше в подгруппах детей от матерей с СД по сравнению с младенцами от матерей контрольной группы. ИМТ в Гр1А был равен 13,86 (13,14; 14,98) кг/м², в Гр1В – 14,36 (13,42; 14,77) кг/м², в ГрК – 12,00 (11,70; 12,04) кг/м² ($P_{1А-К}=0,002$; $P_{1В-К}=0,002$). Z-score ИМТ составил 0,38 (-0,21; 1,15), 0,80 (0,07; 1,00), -1,18 (-1,29; -1,14) соответственно ($P_{1А-К}=0,002$; $P_{1В-К}=0,002$). Крупные и крупновесные к сроку гестации среди детей от матерей с СД 1 типа были диагностированы в 40,0% случаев в Гр1А и 71,4% в Гр1В. В контрольной группе большевесных младенцев не было ($P_{1А-К}<0,001$; $P_{1В-К}<0,001$).

Уровни лептина пуповинной крови составили у новорожденных детей Гр1А 5,29 (4,04; 23,27) нг/мл, Гр1В – 7,85 (4,17; 49,49) нг/мл и ГрК – 4,86 (2,19; 8,02) нг/мл (рис. 1). Содержание адипонектина было 18,40 (11,26; 19,29) мкг/мл, 15,82 (8,96; 17,92) мкг/мл и 10,67 (9,15; 12,00) мкг/мл соответственно ($P_{1А-К}=0,037$), что отражено на рис. 2.

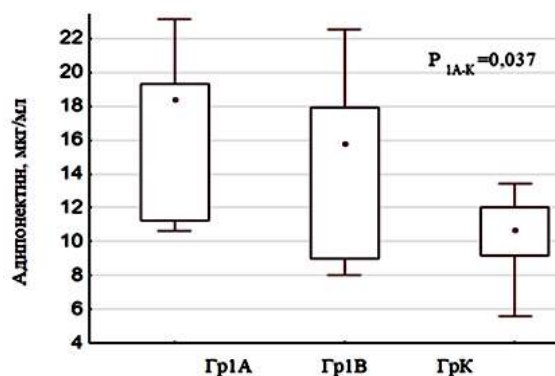


Рис. 2. Уровни адипонектина пуповинной крови детей Гр1А, Гр1В и ГрК

Уровни ИФР-1 пуповинной крови в Гр1А и Гр1В значимо превышали аналогичный показатель детей контрольной группы ($P_{1А-К}=0,001$, $P_{1В-К}=0,015$) (рис. 3).

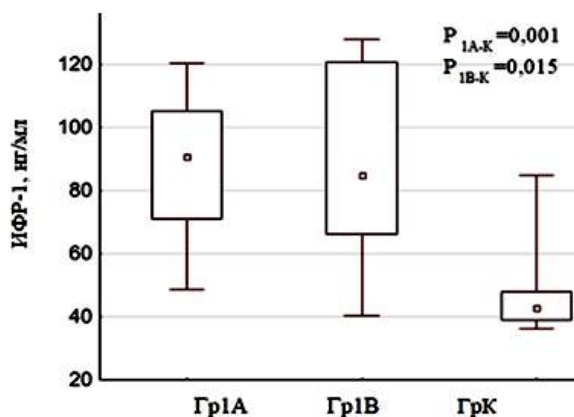


Рис. 3. Уровни ИФР-1 пуповинной крови новорожденных Гр1А, Гр1В и ГрК

Содержание лептина сыворотки крови у новорождённых в Гр1А, Гр1В в первые сутки жизни было 5,10 (3,18; 28,06), 35,78 (6,43; 47,47) нг/мл ($P_{1A-1B}=0,037$). Уровни лептина сыворотки крови у детей на 3–7 сутки жизни составили в Гр1А 1,30 (0,27; 6,26) нг/мл, в Гр1В 1,63 (0,86; 9,58) нг/мл и в ГрК 0,58 (0,40; 0,77) нг/мл ($P_{1B-K}=0,021$), (рис. 4).

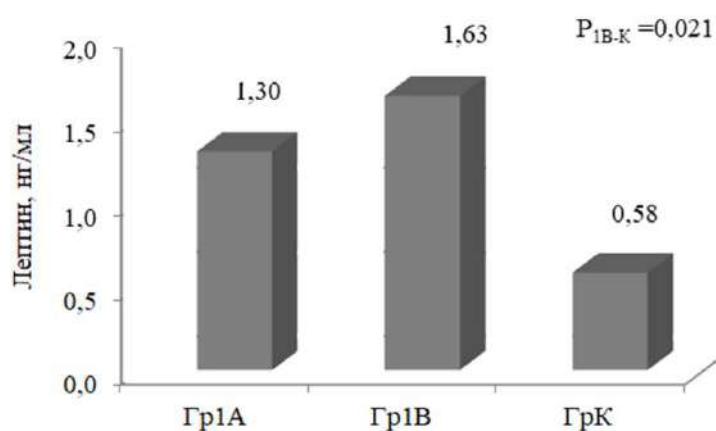


Рис. 4. Медианы уровней лептина сыворотки крови новорожденных Гр1А, Гр1В и ГрК на 3-7 сутки жизни

Содержание адипонектина сыворотки крови у младенцев Гр1А и Гр1В на 3-7 день жизни статистически значимо превышало уровень адипонектина новорожденных контрольной группы ($P_{1A-K}=0,012$, $P_{1B-K}=0,003$), что отражено на рис. 5.

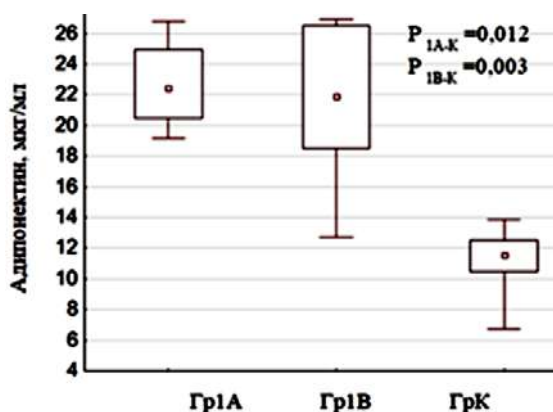


Рис. 5. Уровни адипонектина сыворотки крови новорожденных Гр1А, Гр1В и ГрК на 3-7 сутки жизни

Уровень ИФР-1 сыворотки крови новорожденных Гр1В на 3–7 сутки жизни составил 62,39 (41,75; 95,77) нг/мл, что достоверно превышало аналогичный показатель детей ГрК (40,08 (33,40; 58,12) нг/мл, $P_{1B-K}=0,046$). Антропометрические параметры матерей оказали влияние на некоторые гормональные показатели их детей. Установлена положительная корреляционная связь между прегравидарной массой тела матери и уровнем ИФР-1 пуповинной крови ($r=0,704$, $p<0,05$); гестационной прибавкой массы тела и уровнем лептина пуповинной крови ($r=0,412$, $p<0,05$).

Степень компенсации углеводного обмена женщин с СД повлияла на антропометрические параметры их детей при рождении. Выявлены статистически значимые ($p<0,05$) положительные корреляционные связи между средним уровнем HbA1c матери во время беременности и массой тела новорождённых ($r=0,388$); уровнем HbA1c накануне беременности и ИМТ новорождённых ($r=0,464$); HbA1c в 3-м триместре беременности и ИМТ новорождённых ($r=0,411$).

Установлено наличие значимых взаимосвязей сывороточных концентраций исследованных гормонов и параметров физического развития детей в группах наблюдения. Между уровнем адипонектина пуповинной крови и ИМТ детей при рождении выявлена отрицательная корреляционная связь ($r=-0,358$, $p<0,05$). В Гр1А уровень лептина пуповинной крови повлиял на массу тела новорождённых ($r=0,534$, $p<0,05$); в ГрК – содержание лептина пуповинной крови также оказало значимое влияние на массу тела младенцев ($r=0,312$, $p<0,05$). У детей, рождённых от матерей с сочетанием СД 1 типа и избыточной массы тела/ожирения, корреляционная

зависимость была прослежена между уровнем ИФР-1 пуповинной крови и массой тела новорожденных ($r=0,608$, $p<0,01$), между уровнем ИФР-1 и длиной тела ($r=0,572$, $p<0,05$), а также между содержанием лептина сыворотки крови на 1-е сутки жизни и окружностью груди ($r=0,604$, $p<0,05$) и массой тела младенцев ($r=0,476$, $p<0,05$).

Полученные нами данные согласуются с результатами других авторов [2, 7, 10], которые свидетельствуют об отклонениях гестационного процесса у матерей с сахарным диабетом, приводящим к особенностям антропометрического и гормонального статуса новорождённых детей у данной категории женщин. Однако в представленных работах проводился анализ прямых антропометрических параметров детей и не учитывался прегравидарный ИМТ женщин. Нами показано, что при сочетанном влиянии избыточной предгестационной массы тела и СД отмечалось достоверное увеличение частоты макросомии у новорождённых.

Жировая ткань является эндокринным органом, активно участвующим в регуляции обмена веществ и энергетического баланса. Адипоцитокينات вовлечены в процесс развития плода [7, 13]. Учитывая роль жировой ткани для эмбрионального роста, большинство исследователей признают важность выявления гестационных и неонатальных факторов, нарушающих баланс адипокинов у плода и новорожденного [7, 9, 13]. Лептин является самым изученным гормоном жировой ткани. Этот адипокин продуцируется в материнской и фетальной жировой ткани, плаценте. Уровни лептина у новорожденных достоверно коррелируют с жировой массой тела при рождении [7]. В отличие от лептина, уровни адипонектина обратно пропорциональны МТ и количеству жирового депо. Этот комплемент-подобный протеин секретируется в белой жировой ткани и участвует в регуляции энергетического баланса организма, обладает антиатерогенными и противовоспалительными свойствами [10]. В нашем исследовании показано, что во всех анализируемых группах содержание лептина закономерно коррелировало с массой тела новорожденных, что соответствует результатам других исследователей [2, 7]. Однако у младенцев, рождённых от матерей основной группы с сочетанием анализируемых факторов, повышенное содержание лептина было отмечено и к концу раннего неонатального периода.

Известно, что инсулиноподобные факторы роста (ИФР-1, ИФР-2) являются пептидами, структурно схожими с инсулином, и наряду с последним им отводят ведущую роль в процессах регуляции темпов внутриутробного роста [9, 14]. Установленные нами у детей от матерей с СД 1 типа или сочетанием СД 1 типа и ожирения повышенные уровни ИФР-1 отражают тесную взаимосвязь между гипертрофией инсулярного аппарата поджелудочной железы плода в условиях антенатальной гипергликемии и анаболическими эффектами инсулина и ИФР-1.

Заключение

Новорождённые от матерей с сочетанием СД 1 типа и избыточной массы тела/ожирения имели наиболее значимые антропометрические и гормональные отклонения. Для данной категории детей характерны достоверно более высокие как прямые, так и производные показатели ФР при рождении. Крупные и крупновесные к сроку гестации были диагностированы достоверно чаще среди младенцев Гр1В. Вес матери накануне беременности, гестационная прибавка массы тела коррелировали с уровнями лептина и ИФР-1 пуповинной крови. Уровень HbA1c матери оказался значимым предиктором массы тела и ИМТ новорождённых.

Дисбаланс адипоцитокитов у новорожденных детей от матерей с СД 1 типа выявлен в динамике раннего неонатального периода. У младенцев, рождённых от матерей основной группы с высоким прегравидарным ИМТ, повышенное содержание лептина было отмечено и к концу раннего неонатального периода. Уровень лептина пуповинной крови и на 1-е сутки жизни оказал более значимое влияние на антропометрические параметры детей Гр1А и Гр1В в сравнении с группой контроля. Дальнейшие исследования позволят изучить детали влияния коморбидной патологии матерей в виде СД 1 типа и ожирения на рост и гормональный статус их новорождённых детей.

Литература (references)

1. Капустин Р.В., Онопричук А.Р., Аржанова О.Н. и др. Патология плаценты и плода при сахарном диабете // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т.67, №6. – С. 79-92. [Kapustin R.V., Onoprijchuk A.R., Arzhanova O.N. i dr. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. – 2018. – V.67, N6. – P. 79-92. (in Russian)]

2. Климов Л.Я., Алавердян Л.С., Верисокина Н.Е. и др. Антропометрические и лабораторные показатели новорожденных от матерей с нарушениями метаболизма глюкозы // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т.13, №2. – С. 359-363. [Klimov L.YA., Alaverdyan L.S., Verisokina N.E. i dr. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. Medical Bulletin of the North Caucasus. – 2018. – V.13, N 2. – P. 359-363. (in Russian)]
3. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины: руководство для врачей / под ред. Э. К. Айламазяна. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 432 с. [Saharnyj diabet i reproduktivnaya sistema zhenshchiny: rukovodstvo dlya vrachej / pod red. E. K. Ajlamazyana. Diabetes mellitus and the reproductive system of women: a guide for doctors / ed. E.K. Haylamazyan. – М.: GEOTAR-Media, 2017. – 432 p. (in Russian)]
4. Azar M., Lyons T.J. Management of pregnancy in women with type 1 diabetes // *Minerva. Endocrinologica*. – 2013. – V.38(4). – P. 339-349.
5. Cnattingius S., Lindam A., Persson M. Risks of asphyxia-related neonatal complications in offspring of mothers with type 1 or type 2 diabetes: the impact of maternal overweight and obesity // *Diabetologia*. – 2017. – V.60(7). – P. 1244-1251.
6. Fenton T.R., Kim J.H. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants // *BMC Pediatrics*. – 2013. – V.13. – P. 59-72.
7. Karakosta P., Chatzi L., Plana E. et al. Leptin levels in cord blood and anthropometric measures at birth: a systematic review and meta-analysis // *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. – 2011. – V.25(2). – P. 150-163.
8. Management of diabetes in pregnancy / American Diabetes Association Sec. 12. In: Standards of medical care in diabetes // *Diabetes Care*. – 2015. – V.38 (Suppl. 1). – P. S77-S79.
9. Manoharan B., Bobby Z., Dorairajan G. et al. Adipokine levels and their association with insulin resistance and fetal outcomes among the newborns of Indian gestational diabetic mothers // *Saudi medical journal*. – 2019. – V. 40(4). – P. 353-359.
10. Mohamed M.H., Gad G.I., Ibrahim H.Y. et al. Cord blood resistin and adiponectin in term newborns of diabetic mothers // *Archives of Medical Science*. – 2010. – V.6(4). – P. 558-566.
11. Talaviya P. A., Saboo B. D., Joshi S. R. et al. Pregnancy outcome and glycemic control in women with type 1 diabetes: a retrospective comparison between CSII and MDI treatment // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. – 2013. – V.7(2). – P. 68-71.
12. Tennant P. W. G., Glinianaia S. V., Bilous R. W. et al. Pre-existing diabetes, maternal glycosylated haemoglobin, and the risks of fetal and infant death: a population-based study // *Diabetologia*. – 2014. – V.57. – P. 285-294.
13. Wang H., Xue Y., Wang B. et al. Maternal obesity exacerbates insulinitis and type I diabetes in non-obese diabetic (NOD) mice // *Reproduction*. – 2014. – V.148(1). – P. 73-79.
14. Higgins M.F., Russell N.E., Crossey P.A. et al. Maternal and Fetal Placental Growth Hormone and IGF Axis in Type 1 Diabetic Pregnancy // *PLOS One*. – 2012. – V.7(5). – e29164.
15. World Health Organization (WHO). WHO Anthro for personal computers, version 3.2.2: software for assessing growth and development of the world's children. Geneva: WHO; 2011. 03.01.20. URL: <https://www.who.int/growthref/tools/en/>

Информация об авторах

Прилуцкая Вероника Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент 1-й кафедры детских болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет». E-mail: 2489861@rambler.ru

Сукало Александр Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, Академик НАН Б, заведующий 1-й кафедрой детских болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет». E-mail: kafedra.pediatric@yandex.by

Гончарик Антонина Викторовна – старший научный сотрудник лаборатории биохимических методов исследования НИЧ УО «Белорусский государственный медицинский университет». E-mail: goncharik-t@mail.ru

Павловец Мария Валерьевна – младший научный сотрудник научной группы «Педиатр» НИЧ УО «Белорусский государственный медицинский университет». E-mail: pavlovec.96@mail.ru

УДК 611.31.613.84

14.01.14 Стоматология

DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.19

ВЛИЯНИЕ КУРЕНИЯ НА МИНЕРАЛИЗУЮЩУЮ СПОСОБНОСТЬ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ**© Андрюхина Е.Д., Мищеряков Е.Е., Сёмченкова М.Ю., Михалик Д.С.,
Бондаренкова О.А., Жуков Г.В.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме***Цель.** Изучить влияние курения на состояние зубов человека.**Методика.** У групп курящих и некурящих (контрольная группа) студентов были взяты образцы ротовой жидкости и проведен осмотр тканей ротовой полости. При помощи спектрофотометрического метода была определена концентрация муцина в ротовой жидкости.**Результаты.** Исследование показало снижение концентрации муцина в ротовой жидкости у курящих студентов, а также более частое наличие у них воспалительных и кариозных изменений тканей полости рта.**Заключение.** Курение способствует снижению концентрации муцина в ротовой жидкости, что ведет к частому развитию кариозного процесса.*Ключевые слова:* ротовая жидкость, муцин, курение, минерализующая способность

IMPACT OF SMOKING ON MINERALIZING ABILITY OF THE ORAL FLUID

Andryukhina E.D., Mishcheryakov E.E., Semchenkova M.Y., Mikhalik D.S., Bondarenkova O.A., Zhukov G.V.

*Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia**Abstract***Objective.** To study the impact of smoking on mucin level in human oral fluid.**Methods.** Oral fluid samples were taken in two groups of students – smokers and non-smokers (control group). The concentration of mucin in the oral fluid was determined by means of spectrophotometry.**Results.** The study revealed a decrease of mucin concentration in the oral fluid of smoking students as well as more frequent incidence of inflammatory changes in their oral tissues and teeth decay.**Conclusion.** Smoking results in decrease of mucin concentration in the oral fluid. It leads to frequent development of teeth decay in this group of subjects.*Keywords:* oral fluid, mucin, smoking, mineralizing ability**Введение**

Одной из значимых проблем нашего общества, сохраняющихся длительное время, является курение. Россия занимает пятое место по числу курящего населения [6]. Последние исследования утверждают, что курить начинают уже в 15-летнем возрасте, а первый опыт «пробы» сигарет и того раньше – до семи лет [3]. Факт, что курение наносит человеку огромный вред, уже давно доказан и не подвергается сомнению.

Еще в прошлом веке было установлено неблагоприятное воздействие табака на состояние зубочелюстной системы. Эффективность лечения некоторых заболеваний полости рта снижается из-за активного длительного курения пациентов, так как в табачном дыме содержатся сотни различных соединений, таких как угарный газ, полоний-210, цианистый водород, оксиды азота, шестивалентный хром, кадмий, более 76 металлов. Эти вещества оказывают негативное влияние на процесс лечения. Различные исследования показывают, что табакокурение негативно воздействует на органы и ткани полости рта, что приводит к развитию специфических для курильщиков заболеваний, таких как язвенно-некротический гингивит, меланома курильщиков и др., а также способствует прогрессированию основных стоматологических заболеваний, вызывая

окрашивание зубов, зубных реставраций и протезов [13]. Курение нарушает сложные ферментативные процессы, происходящие в ротовой полости.

Процесс курения – это горение табака, сопровождающееся выделением целого ряда сложных химических веществ и взаимодействием химических веществ не только с кислородом воздуха, но и между собой [1]. При курении воздействие на организм человека составляющих компонентов табачного дыма может происходить непосредственно через слизистую оболочку полости рта, носа и бронхов. Полость рта из-за своих анатомо-топографических особенностей первично подвергается воздействию продуктов табакокурения. При курении увеличивается содержание органических кислот, в частности, лактата в ротовой жидкости и зубном налете, что способствует деминерализации эмали и развитию кариеса. С табачным дымом в ротовую жидкость также поступают нитраты и нитриты.

Рядом исследователей было доказано, что курение влияет на микрокристаллизацию ротовой жидкости за счет уменьшения в ней количества муцина. Подтверждение данного опыта показало, что курение изменяет биологические свойства ротовой жидкости, а значит, нарушает ее минерализующие и иммунологические свойства, приводя к развитию кариозного процесса и воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта [1-3]. Муцин – кислый белок (гликопротеин). Он является обязательным компонентом секретов слизистых оболочек желудочно-кишечного, респираторного трактов, мочеполовой системы и конъюнктивы, выполняя функции фактора врожденного иммунитета.

Муцин относится к мицеллам полости рта. Мицеллы – это коллоидные образования, которые поддерживают соли кальция в псевдорастворенном состоянии, стабилизируют их, сохраняя постоянство минерального состава ротовой жидкости, и образуют защитную пленку на эмали зубов – пелликулу. Полагают, что ионные связи, возникающие между кальцием и белками, препятствуют осаждению солей кальция. В присутствии муцина ионы Ca^{2+} и HPO_4^{2-} не способны образовывать пересыщенные растворы. Благодаря наличию углеводного компонента муцин придает ротовой жидкости густой слизистый характер. Муцины ротовой жидкости покрывают и смазывают поверхность слизистой оболочки. Их крупные молекулы предотвращают прилипание бактерий и их колонизацию, защищают ткани от физического повреждения и позволяют им устоять перед тепловыми перепадами [3]. Состав ротовой жидкости колеблется в течение суток, зависит от приема пищи и состояния организма. Учитывая функцию муцина в ротовой жидкости, можно предположить, какие изменения будут наблюдаться в полости рта курящего человека: распространенный твердый и мягкий зубной налет, кариозные поражения твердых тканей зуба, механические травмы слизистой оболочки полости рта, следы от зубов на языке и слизистой щек, воспалительные заболевания слизистой рта.

Цель исследования – изучить влияние курения на состояние зубов человека.

Методика

Для участия в исследовании на добровольной основе привлечены студенты Смоленского государственного медицинского университета – 30 некурящих (средний возраст $18,7 \pm 1,2$ лет, контрольная группа) и 30 курящих (средний возраст $18,7 \pm 1,2$ лет, исследуемая группа). Средний стаж курения составлял $3,3 \pm 1,7$ лет.

Изучение содержания муцина в ротовой жидкости проведено экспериментально-опытным (химическим) путем. Наличие жалоб у обследуемого контингента было выявлено с помощью анкетирования (приложение 1). Для оценки содержания муцина в ротовой жидкости был проведен анализ ротовой жидкости у студентов исследуемой и контрольной групп. Количество муцина в слюне определяли спектрофотометрическим методом по разнице концентрации белка в исходном материале и надосадочной жидкости, образовавшейся после кислотного осаждения муцина [7]. Для этого готовили две опытные пробы, первая содержала слюну и рабочий реагент, вторая – надосадочную жидкость и рабочий реагент; стандартную пробу, содержащую водный раствор альбумина концентрацией 0,25 г/л и рабочий реагент; и контрольную пробу, содержащую дистиллированную воду и рабочий реагент. Рабочий реагент получали смешиванием раствора бромфенолового синего в концентрации 1,2 г/л и буферного раствора (рН 3,0), содержащего 320 ммоль/л лимонной кислоты и 160 ммоль/л натрия фосфата в соотношении 2:23. Содержимое каждой пробы перемешивали, инкубировали 10 мин. Определяли оптическую плотность (ОП) опытных и стандартной проб против контрольной пробы при длине волны 620 нм. Концентрацию белка в слюне и надосадочной жидкости (г/л) рассчитывали по формуле: $C = (\text{ОП}_{\text{оп.}} : \text{ОП}_{\text{ст.}}) \cdot 0,25$, где $\text{ОП}_{\text{оп.}}$ – оптическая плотность опытной пробы, $\text{ОП}_{\text{ст.}}$ – оптическая плотность стандартной пробы, 0,25 – концентрация белка в растворе альбумина. После получения результатов проводили осаждение муцина. С этой целью к 0,5 мл ротовой жидкости добавляли 0,05 мл 20% уксусной

кислоты, через 5 минут центрифугировали со скоростью 2000 оборотов в минуту в течение 10 минут. Концентрацию муцина в ротовой жидкости вычисляли как разность между концентрациями белка в исходном материале и в надосадочной жидкости, образовавшейся после осаждения муцина.

Статистическая обработка проведена с использованием описательной статистики (среднее, среднеквадратичное отклонение), в соответствии с принятыми алгоритмами проверки гипотез о различиях в центральных тенденциях использовали непараметрический U-критерий Mann-Whitney (данные представлены в виде медианы при доверительном интервале 95%), и точного критерия Фишера, различия рассматривали как значимые при $p < 0,05$ [12].

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам спектрофотометрического метода ОП стандартной пробы составляла $0,36 \text{ кг/м}^3$. ОП опытной пробы до осаждения у курящего контингента достигала $0,21 \text{ кг/м}^3$. ОП опытной пробы до осаждения у студентов контрольной группы насчитывала $0,57 \text{ кг/м}^3$. ОП опытной пробы после осаждения муцина у курящего контингента равнялась всего лишь $0,004 \text{ кг/м}^3$. Этот показатель опытной пробы после осаждения у контрольной группы составил $0,05 \text{ кг/м}^3$. Так как исследование проводилось в течение нескольких дней с большими временными интервалами, то альбумин инактивировался, поэтому для более точных показателей методику повторяли с новым раствором альбумина. Результаты, полученные после повторных опытов, представлены в табл. 1.

Таблица 1. Оптическая плотность проб (кг/м^3)

Оптическая плотность	Курящие	Некурящие (контрольная группа)	Критерий p
До осаждения	0,25	0,55	0,9
Робы после осаждения	0,005	0,02	0,002
Стандартная проба		0,5	-

В результате подсчетов выявлено, что концентрация муцина в ротовой жидкости обследованной группы некурящих студентов была в 2,4 раза выше, чем в ротовой жидкости курящего контингента и составила $0,31 \text{ г/л}$ против $0,13 \text{ г/л}$ ($p < 0,05$). Приводим результаты стоматологических осмотров нескольких студентов.

Студентка Л., 19 лет, не курит. Из хронических заболеваний отмечает хронический гастрит, вегето-сосудистую дистонию. Перенесенные воспалительные заболевания полости рта: стоматит. На момент обследования жалоб не предъявляет; чистит зубы нерегулярно – 1 раз в день, посещает стоматолога 2 раза в год. В момент обследования у студентки Л. не было выявлено видимых значимых изменений слизистой оболочки рта и кариозных поражений зубов (рис. 1А).

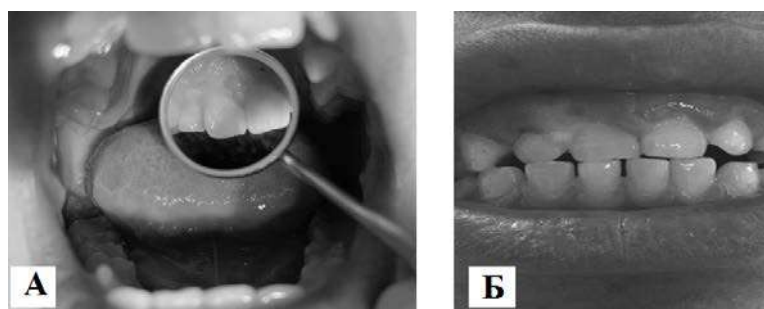


Рис. 1. А – слизистая оболочки рта студентки Л., 19 лет. В – студент А., 21 лет, гипертрофический гингивит

Студент А., 21 год, курит в течение 5 лет по 10-15 сигарет в день. Хронические заболевания у себя отрицает. Перенесенные воспалительные заболевания слизистой оболочки рта: стоматит, гингивит. Утверждает, что воспаления появляются минимум 1 раз в год. На момент обследования предъявлял жалобы на кровоточивость десен. Нерегулярно чистит зубы – 1 раз в день; посещает стоматолога раз в год или реже. На момент обследования выявлены гипертрофический гингивит на верхней челюсти (рис. 1Б) и кариозные поражения зубов 2.6, 3.4, 3.5.

Студентка В., 20 лет, курит 6 лет по 10 сигарет в день. Хронические заболевания отрицает. Перенесенные воспалительные заболевания слизистой оболочки рта: ангина. Утверждает, что воспаления появляются минимум 2 раза в год. На момент осмотра жалобы на изменение цвета зубов, кариес; нерегулярно чистит зубы – 1 раз в день. За последние 5 лет всего один раз посещала стоматолога. На момент обследования выявлены множественные кариозные процессы и твердые зубные отложения (рис. 2). Результаты анкетирования представлены в таблице 2.



Рис. 2. Студентка А., 21 лет, твердые зубные отложения

Таблица 2. Анамнестические и клинические данные

Параметр	Курящие (n=30)	Некурящие (n=30)	Критерий p
1. Стаж курения, лет	3±1,7	0	-
2. Количество выкуриваемых сигарет в день	8±3	0	-
3. Имеют общесоматические хронические заболевания (%)	17 (n=5)	6 (n=2)	0,4
4. Имеют воспалительные заболевания полости рта (%)	41 (n=13)	12 (n=4)	0,02*
4.1. Гингивит (%)	33,1 (n=10)	5,9 (n=2)	0,02*
4.2. Стоматит (%)	23,5 (n=7)	5,9 (n=2)	0,145
4.3. Пародонтит (%)	5,9 (n=2)	0 (n=0)	0,49
5. Жалобы: 5.1. Кровоточивость десен	11,7 (n=4)	0 (n=0)	0,056*
5.2. Кариес	24,4 (n=8)	5,9 (n=2)	0,08
5.3. Изменение цвета зубов	5,9 (n=2)	0 (n=0)	0,49

Примечание. * – статистически достоверные различия между некурящими и курящими студентами

У курящих студентов чаще отмечались воспалительные заболевания полости рта. У каждого третьего курящего выявлены явления гингивита, у каждого 10-го – кровоточивость десен. Признаки кариеса отмечены несколько чаще среди курящих лиц по сравнению с некурящими. Таким образом, снижение концентрации уровня муцина в ротовой жидкости можно рассматривать как один из факторов, способствующих развитию заболеваний полости рта у курящих студентов.

Заключение

В ходе нашей работы установлено, что курение оказывает значительное влияние на качественный состав ротовой жидкости человека посредством уменьшения количества муцина в ней, что может вести к снижению минерализующей способности ротовой жидкости и наиболее частому развитию кариозных процессов твердых тканей зубов, а также к повышению риска развития воспалительных заболеваний тканей полости рта.

Литература (references)

1. Алявия О.Т., Нишанова А.А., Гулямова С.П. Влияние курения на секреторную активность слюнных желез // Стоматология. – 2018. – №4. – С. 74-75. [Alyaviya O.T., Nishanova A.A., Gulyamova S.P. *Stomatologiya. Dentistry.* – 2018. – N4. – P. 74-75. (in Russian)]
2. Булгакова А.И. Клиническая характеристика состояния полости рта у лиц с табакозависимостью // Мед. Вестник Башкортостана. – 2014. – Т.9, №1. – С. 60-63. [Bulgakova A.I. *Med. Vestnik Bashkortostana. Med. Bulletin of Bashkortostan.* – 2014. – V.9, N1. – P. 60-63. (in Russian)]

3. Голубь А.А., Чемикосова Т.С. Влияние курения и соматической патологии на минерализующую способность ротовой жидкости // Вестник РУДН, серия «Медицина», 2009. – №4. – С. 405-407. [Golub' A.A., Tchemikosova T.S. Vestnik RUDN, seriya "Meditsina". Bulletin of Peoples Friendship Russian University, series "Medicine". – 2009. – N4. – P. 405-407. (in Russian)]
4. Денисов А.Б. Муцины слюны // Стоматология. – 2006. – №7. – С. 15-20. [Denisov A.B. Stomatologiya. Dentistry. – 2006. – N7. – P. 15-20. (in Russian)]
5. Дурунча Н.А. Результаты исследований современных табачных изделий по показателям безопасности и качества // Естественные и технические науки. – 2014. – №3. – С. 183-187. [Duruncha N.A. Estestvennye i tekhnicheskiye nauki. Natural and Technical Sciences. – 2014. – N3. – P. 183-187. (in Russian)]
6. Дюбкова Т.П., Альшевская С.В. Частота курения табака среди студенческой молодежи и мотивации продолжения курения в период обучения в вузе // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2009. – №2 (59). – С. 50-56. [Dyubkova T.P., Alshevskaya S.V. Voprosy organizatsii i informatizatsii zdavookhraneniya. Aspects of Health Care Organization and Informatization. – 2009. – N2(59). – P. 50-56. (in Russian)]
7. Ильиных Е.И., Коробейникова Э.Н. Количественное определение содержания белка и муцина (гликопротеинов) в слюне // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – №8. – С. 34-45. [Ilyinykh E.I., Korobeynikova E.N. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. Clinical Laboratory Diagnostics. – 2001. – N8. – P. 34-45. (in Russian)]
8. Камиллов Ф.Х., Чуйкин С.В., Чемикосова Т.С. Биохимия в стоматологии. – Уфа, 2000. – С. 85. [Kamilov F.H., Tchuykin S.V., Tchemikosova T.S. Biokhimiya v stomatologii. Biochemistry in Dentistry. – Ufa, 2000. – P. 85. (in Russian)]
9. Мамедов Ф.Ю., Сафаров Д.А., Алескерова С.М. Патогенетические аспекты влияния курения на состояние органов и тканей полости рта // Вестник проблем биологии и медицины. – 2017. – Т.1, №2. – С. 367-372. [Mamedov F.Yu., Safarov D.A., Aleskerova S.M. Vestnik problem biologii i meditsiny. Bulletin of Biological and Medical Aspects. – 2017. – V.1, N2. – P. 367-372. (in Russian)]
10. Мартусевич А.К., Воробьев А.В., Зимин Ю.В. Визуаметрия и спектрометрия в кристаллосаливадиагностике // Российский стоматологический журнал. – 2009. – №4. – С. 30-32. [Martusevitch A.K., Vorobyov A.V., Zimin Yu.V. Rossijskij stomatologicheskij zhurnal. Russian Journal of Stomatology. – 2009. – N4 – P. 30-32. (in Russian)]
11. Мукатов А.Н. Почему курение влияет на состояние зубов и ротовой полости? // Студент: наука, профессия, жизнь. Материалы IV Всероссийской студенческой научной конференции с международным участием. – 2017. – С. 195-198. [Mukatov A.N. Student: nauka, professiya, zhizn'. Student: science, profession, life. Materials of IV All-Russian Student Scientific Conference With International Participance. – 2017. – P. 195-198. (in Russian)]
12. Сергеенко Е.В. Методы математической обработки в психологии // ООО «Речь»: СПб., 2003. – 350 с. [Sergeenko E.V. Metody matematicheskoy obrabotki v psikhologii. Methods of Mathematical Processing in Psychology. „Speech“ Ltd: St.Petersburg, 2003. – 350 p. (in Russian)]
13. Чемикосова Т.С., Гуляева О.А. Оценка уровня свободнорадикального окисления путем изучения состава ротовой жидкости // Проблемы стоматологии. – 2007. – №2. – С.9-10. [Tchemikosova T.S., Gulyaeva O.A. Problemy stomatologii. Dental Aspects. – 2007. – N2. – P. 9-10. (in Russian)]

Информация об авторах

Андрюхина Елена Дмитриевна – студентка стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: andryuhina.elena@mail.ru

Мищеряков Егор Евгеньевич – студент стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: egor.mishheriyakov.99@mail.ru

Сёмченкова Марина Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: egor.mishheriyakov.99@mail.ru

Михалик Дмитрий Степанович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии педиатрического и стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dmitrii.mihalik@mail.ru

Бондаренкова Ольга Андреевна – преподаватель кафедры биологической и биоорганической химии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: o.a.bondarenkova@yandex.ru

Жуков Геннадий Валентинович – ассистент кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: egor.mishheriyakov.99@mail.ru

УДК 616.8-053.4

14.01.08 Педиатрия 14.01.11 Нервные болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.20

СОСТОЯНИЕ ИДЕОМОТОРНОГО ПРАКСИСА У ДОШКОЛЬНИКОВ И ВЛИЯНИЕ НА НЕГО ИХ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ И ОБРАЗА ЖИЗНИ

© Кислякова Е.А., Ибрагимова Т.М., Гаджимурадова С.Г.

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

Цель. Изучение состояния идеомоторного праксиса (ИП) дошкольников и влияния на него их состояния здоровья и особенностей образа жизни.

Методика. В исследование включено 50 детей старшей группы детского дошкольного учреждения общеразвивающего вида, чей возраст составлял 5 и 6 лет. Оценка ИП проводилась с помощью методики IPR (Ideomotor Praxis Representation). Кроме того, определялось состояние здоровья всех дошкольников (по данным медицинской документации) и выяснялись особенности образа жизни 45 детей (по данным анкетирования их родителей по специально разработанной анкете).

Результаты. Отставание состояния ИП от возрастной нормы выявлено у 48,0% дошкольников. Обнаружено негативное влияние частого перенесения детьми острых респираторных заболеваний (ОРЗ) на их ИП.

Заключение. Частое перенесение дошкольниками ОРЗ ассоциировано с задержкой развития ИП.

Ключевые слова: идеомоторный праксис, дети, дошкольники, часто болеющие дети, острые респираторные заболевания, образ жизни

IDEOMOTOR PRAXIS IN PRESCHOOL CHILDREN AND ITS IMPACT ON THEIR HEALTH AND LIFESTYLE

Kislyakova E.A., Ibragimova T.M., Gadzhimuradova S.G.

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

Objective. To examine ideomotor praxis (IP) in preschoolers and its impact on their health status and lifestyle.

Methods. The study included 50 children aged 5 to 6 years attending the same group in a general education preschool facility. Evaluation of ideomotor praxis was carried out using the Ideomotor Praxis Representation (IPR). In addition, the health status of all preschoolers was evaluated (according to the medical records), and the lifestyle features of 45 children were identified (according to a survey of their parents using a specially developed questionnaire).

Results. Lag in IP development from the standard for their age was identified in 48.0% of preschool children. A negative effect of frequent acute respiratory infections (ARI) in children on IP was found.

Conclusion. Frequent ARIs in preschoolers are associated with a delay in the IP development.

Keywords: ideomotor praxis, children, preschoolers, frequently ill children, acute respiratory infections, lifestyle

Введение

Идеомоторный праксис (ИП) – когнитивная функция, заключающаяся в передаче «идей» о движениях в «центры исполнения движений» [5].

ИП включает использование предметов, письмо, действия, связанные с занятиями спортом и танцами, при которых само тело играет роль объекта, а также движения оральной и лицевой мускулатуры, имеющие отношение к речи и приёму пищи.

При идеомоторной диспраксии нарушаются процессы использования инструментов и предметов, выполнения по просьбе действий с воображаемыми предметами. В повседневной жизни это приводит к затруднениям в организации использования предметов и инструментов, а у детей также и к обеднению символической игры [4].

Имеются данные о том, что выявленная в возрасте 6 лет диспраксия приводит к значительным ограничениям на протяжении всей жизни [8]. В связи с этим актуальным представляется изучение состояния праксиса, в частности – идеомоторного, а также факторов, на него влияющих, у детей дошкольного возраста. Развитие когнитивных функций (КФ) ребёнка (и ИП в том числе) определяется многими факторами, в том числе состоянием здоровья ребёнка и особенностями его образа жизни [2]. Так как анатомическим субстратом КФ является головной мозг, при изучении факторов, негативно влияющих на когнитивное развитие, важно учитывать перенесение детьми заболеваний, приводящих к поражениям головного мозга. В частности, известно, что при ряде инфекционных заболеваний (например, при ветряной оспе, ротавирусной инфекции) возможно развитие поражения центральной нервной системы и нарушение работы головного мозга [3, 7].

Цель исследования – оценка состояния ИП у детей 5-6 лет и влияния на эту когнитивную функцию их состояния здоровья и особенностей образа жизни.

Методика

В исследование было включено 50 детей старшей группы детского дошкольного учреждения общеразвивающего вида, из них 82,0% (41 ребёнок) в возрасте 5 лет и 18,0% (9 детей) в возрасте 6 лет. Критериями включения были возраст – 5 и 6 лет – и посещение старшей группы дошкольного учреждения общеразвивающего вида. Продолжительность периода наблюдения составила 3 месяца (с февраля по апрель 2018 г.). Распределение по полу было следующим: мальчики – 36,0% (18 детей), девочки – 64,0% (32 ребёнка).

Состояние ИП нами оценивалось с помощью методики IPR (Ideomotor Praxis Representation) [9]. Эта методика состоит из шести заданий. Ребёнка просят показать, как он будет совершать действия с теми или иными воображаемыми предметами: почистить зубы зубной щёткой, поест ложкой, причесать волосы расчёской (эти три действия направлены на собственное тело), взять гвоздь и забить его молотком, взять хлеб и нарезать его ломтями, открыть дверь ключом (эти три действия направлены не на собственное тело). При совершении ребёнком каждого из шести заданных действий исследователь регистрирует качество их выполнения. Наилучшая оценка (1 балл) даётся за символическое точное выполнение действия, 2 балла даются за символическое упрощённое выполнение действия, 3 балла – за несимволическое выполнение (когда собственное тело используется в качестве инструмента), 4 балла – когда действие неузнаваемо, 5 баллов – при отсутствии реакции на просьбу выполнить действие. Согласно нормативам авторов методики, в возрасте 5 лет не должно быть действий, выполненных на 4 и 5 баллов и должно быть не менее 1 символического действия (то есть выполненного на 1 или 2 балла). В возрасте 6 лет должно быть не менее 4 символических действий, не более 3 несимволических действий (выполненных на 3 балла) и не должно быть действий, выполненных на 4 и 5 баллов. При несоответствии результата этим критериям авторы предлагают оценивать такое состояние ИП как отклонение (отставание) от возрастной нормы.

Оценка состояния здоровья дошкольников проводилась путём анализа данных медицинских карт ребёнка (форма 026/у) и историй развития ребёнка (форма 112/у). Для выяснения особенностей образа жизни детей мы провели опрос родителей 45 из 50 детей по специально разработанной анкете. С помощью анкетирования оценивались наличие и длительность развивающих занятий с ребёнком, уровень образования его родителей, посещение им секций. Также анкета содержала вопросы об использовании ребёнком гаджетов и просмотре им телевидения (с уточнением возраста начала, количества часов в неделю, цели).

Статистическая обработка результатов проводилась с применением программы Microsoft Excel 2010. В ходе исследования дети были разделены на подгруппы (по состоянию здоровья и по полу) для сравнения их по состоянию ИП. Оценку значимости различий в подгруппах мы проводили при помощи двустороннего точного критерия Фишера. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При оценке состояния ИП дошкольников были получены следующие результаты: соответствие возрастной норме выявлено у 52,0% (26 детей), отставание от возрастной нормы – у 48,0% (24 детей). Сведения о состоянии здоровья обследованных детей (по данным медицинской документации) представлены на рис. 1.



Рис. 1. Общие сведения о состоянии здоровья дошкольников. ЦНС – центральная нервная система, ССС – сердечно-сосудистая система, ОДА – опорно-двигательный аппарат, ЧБД – часто болеющие дети

При сравнении состояния ИП у подгрупп дошкольников с наличием и отсутствием той или иной патологии (патологии центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, зрения) статистически значимых различий выявлено не было. При сравнении по состоянию ИП подгруппы часто болеющих детей (ЧБД) (n=25) с подгруппой детей, переносящих острые респираторные заболевания (ОРЗ) редко (n=25), были выявлены статистически значимые различия. У ЧБД состояние ИП почти в два раза реже соответствовало возрастной норме, чем у детей, редко страдающих ОРЗ (рис. 2).

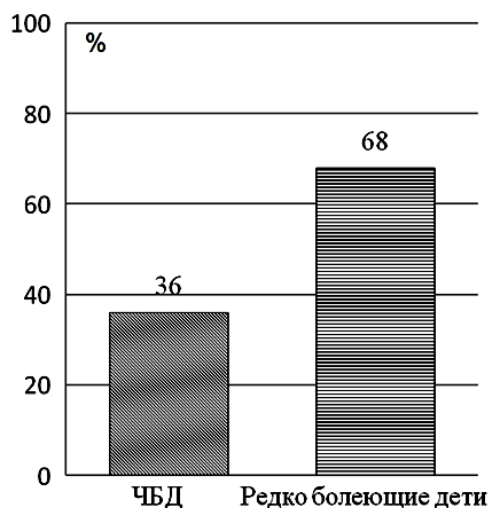


Рис. 2. Частота соответствия состояния идеомоторного праксиса возрастной норме в подгруппах – часто болеющих детей и детей, редко переносящих ОРЗ

При сравнении состояния ИП у мальчиков и девочек статистически значимых различий обнаружено не было. При анкетировании родителей были получены следующие результаты. С большинством дошкольников (95,6%) проводятся развивающие занятия в семье, при этом с 62,8% детей занимаются до 3 ч. в неделю, с 37,2% – от 3 до 7 ч. в неделю. Высшее образование имеют 44,4% отцов, 57,8% матерей, у остальных – среднее профессиональное образование. Ежеженедельно посещают занятия вне дома 62,2% детей, чаще всего это подготовка к школе, танцевальные и

спортивные занятия. Все дошкольники пользуются гаджетами и смотрят телевидение, причём 20,0% детей родители позволили это делать раньше трёхлетнего возраста. Отмечено, что пользуются гаджетами и телевидением с развлекательной целью 86,7% детей (из них преимущественно для развлечения – 31,1% детей, для обучения и развлечения – 55,6% детей).

При оценке влияния выявленных при анкетировании особенностей образа жизни дошкольников на состояние ИП статистически значимых различий обнаружено не было, что может быть связано с недостаточной выборкой.

Известно, что с помощью ИП программа действия может быть реализована как в виде конкретного выполнения этого действия, так и более абстрактным образом [4]. Отставание состояния ИП у 48,0% обследованных нами детей от возрастных нормативов можно интерпретировать как следствие незавершённого перехода от выполнения действия с использованием тела как объекта (конкретного выполнения действия) к выполнению действия с воображаемым объектом (абстрактного выполнения). Незавершённость этого перехода может быть связана с недостаточным развитием или незрелостью нейронов головного мозга, с отставанием созревания структур, ответственных за программирование движений [6].

При изучении влияния на ИП состояния здоровья детей и особенностей их образа жизни нами обнаружено значение только частого перенесения детьми ОРЗ (4 и более раза в год для детей 5-6 лет по критериям В.Ю. Альбицкого и соавт. [1]). Можно предположить, что негативное влияние частого перенесения дошкольниками ОРЗ на состояние их ИП обусловлено, во-первых, интоксикационным синдромом на фоне ОРЗ, во-вторых, вынужденным ограничением во время болезни детей их физической активности, ограничением их общения со сверстниками на улице, в детском дошкольном учреждении, пропуском развивающих занятий в семье, в детском дошкольном учреждении, в секциях.

Выводы

1. Примерно половина детей дошкольного возраста имеет отставание состояния ИП от возрастной нормы.
2. Обнаружена связь между состоянием ИП дошкольников и состоянием их здоровья. Частое перенесение детьми ОРЗ негативно влияет на ИП: его состояние у ЧБД реже соответствовало возрастной норме, чем у дошкольников, редко страдающих ОРЗ.

Литература (references)

1. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Камаев И.А., Огнева М.Л. Часто болеющие дети. – Н. Новгород: НГМА, 2003. – 180 с. [Al'bickij V.Ju., Baranov A.A., Kamaev I.A., Ogneva M.L. *Chasto bolejušhie deti.*: Frequently ill children. – Nizhniy Novgorod: Publishing house NizhGMA, 2003. – 180 p. (in Russian)]
2. Баранов А.А., Маслова О.И., Намазова-Баранова Л.С. Онтогенез нейрокognитивного развития детей и подростков // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – №8. – С. 26–33. [Baranov A.A., Maslova O.I., Namazova-Baranova L.S. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk.* Annals of the Russian academy of medical sciences. – 2012. – N8. – P. 26-33. (in Russian)]
3. Белялетдинова И.Х., Малинникова Е.Ю., Митрофанова И.В., Прыткова М.И. Поражения нервной системы, вызванные вирусом Варицелла-Зостер, у детей // Детские инфекции. – 2016. – Т. 15, №3. – С. 10-15. [Beljaletdinova I.H., Malinnikova E.Ju., Mitrofanova I.V., Prytkova M.I. *Detskie infekcii.* Childrens Infections. – 2016. – V.15, N3. – P. 10-15. (in Russian)]
4. Ньюкиктъен Ч. Детская поведенческая неврология. В двух томах. Том 1. 2-е изд. (пер. с англ. Д.В. Ермолаев, Н.Н. Заваденко, Н.Н. Полонская) / Под ред. Н.Н. Заваденко. – М.: Теревинф, 2012. – 288 с. [N'jokiktjen C. *Detskaja povedenčeskaja nevrologija. V dvuh tomah. Tom 1(per. s angl. D.V. Ermolaev, N.N. Zavadenko, N.N. Polonskaja) / Pod red. N.N. Zavadenko.* Developmental dyspraxias and related motor disorders. 2nd ed. – Moscow: Terevinf, 2012. – 288 p. (in Russian)]
5. Хомская Е.Д. Нейропсихология. 4-е издание. – СПб: Питер, 2005. – 496 с. [Homskaja E. D. *Nejropsihologija. 4-e izdanie.* Neuropsychology. 4th ed. – Saint-Petersburg: Piter, 2005. – 496 p. (in Russian)]
6. Шайтор В.М., Емельянов В.Д. Диспраксия у детей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 112 с. [Shajtor V.M., Emel'janov V.D. *Dispraksija u detej.* Dyspraxia in children. – Moscow: GEOTAR-media, 2017. – 112 p. (in Russian)]

7. Keidan I., Shif I., Keren G. et al. Rotavirus encephalopathy: evidence of central nervous system involvement during rotavirus infection // The Pediatric Infectious Disease Journal. – 1992. – V.11. – P. 773-775.
8. Losse A., Henderson S.E., Elliman D. et al. Clumsiness in children – do they grow out of it? A 10-year follow-up study // Developmental medicine and child neurology. – 1991. – V.33. – P. 55-68.
9. Njiokiktjien C., Verschoor C.A., Vranken M. et al. Development of ideomotor praxis representation // Developmental Medicine & Child Neurology. – 2000. – V.42. – P. 253-257.

Информация об авторах

Кислякова Екатерина Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: keakis74@mail.ru

Ибрагимова Тамара Мухтаровна – клинический ординатор кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ibragimova.tamara.357@yandex.ru

Гаджимурадова Сабина Гаджимурадовна – студентка педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: 25109611sabina@gmail.com

УДК 616. 833-001:615. 841

14.01.11 Нервные болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.21

ПРИМЕНЕНИЕ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ С ЦЕЛЬЮ ИДЕНТИФИКАЦИИ МОТОРНЫХ ПОРЦИЙ ПРИ ПРОКСИМАЛЬНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ НЕРВОВ ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

© Сатторов Х.И., Ходжамурадов Г.М., Шаймонов А.Х., Хасанов М.А.

*Республиканский научный центр кардиоваскулярной хирургии Министерства здравоохранения и социальной защиты, Таджикистан, 734003, Душанбе, ул. Жаной, 33**Резюме***Цель.** Изучить практическое значение применения электростимуляции моторных порций при проксимальных повреждениях нервов верхних конечностей.**Методы.** Авторами обследовано 43 пациента, обратившихся в отделение восстановительной хирургии Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии в период с 2011 по 2018 год, по поводу проксимальных повреждений нервов верхних конечностей.**Результаты.** Установлено, что в группе применения электростимуляции в проксимальных отделах оперированного нерва, под микроскопическим увеличением в поле зрения при увеличении объектива 100% обнаруживали в среднем 42 (39; 48) нервных волокон, более 44% которых имели дистрофические изменения. В дистальных отделах среднее число нервных волокон значительно снижалось и составляло 32 (26; 33) в поле зрения. У 16 пациентов с повреждениями проксимальных отделов нервов верхних конечностей по сравнению с 27 пациентами, с идентичным диагнозом, которым электростимуляция не проводилась, показало преимущество этого метода. Функциональные результаты были намного лучше как в ближайшие, так и в отдалённые сроки наблюдения.**Заключение.** Интраоперационная электростимуляция является одним из эффективных методов, облегчающих проведение корректного сопоставления отдельных фолликулов повреждённых нервов и должна использоваться в современной реконструктивной хирургии проксимальных и дистальных повреждений для улучшения функциональных результатов в отдалённые сроки.**Ключевые слова:** проксимальные повреждения нервов верхних конечностей, электростимуляция, повреждения нервов, реконструкция нервов**APPLICATION OF ELECTRICAL STIMULATION TO IDENTIFY MOTOR PORTIONS AT PROXIMAL DAMAGE TO UPPER EXTREMITIES NERVES**

Sattorov H.I., Khojamurodov G.M., Shaimonov A.Kh., Khasanov M.A.

*Republican Scientific Center of Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health and Social Protection of the Republic of Tajikistan, 33, St. Sanoi, 734003, Dushanbe, Republic of Tajikistan**Abstract***Objective.** To study the practical significance of the use of electrical stimulation of motor portions for proximal damage to the nerves of the upper extremities.**Methods.** The authors examined 43 patients who applied to the Department of Reconstructive Surgery of the Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery from 2011 to 2018, regarding proximal damage to the nerves of the upper extremities.**Results.** It was established that in the group of application of electrical stimulation in the proximal parts of the operated nerve, on average, 42 (39; 48) nerve fibers were detected under a microscopic increase in the field of view with an increase in the lens of 100%, more than 44% of which had dystrophic changes. In the distal regions, the average number of nerve fibers significantly decreased and amounted to 32 (26; 33) in the field of view. In 16 patients with injuries of the proximal nerves of the upper extremities compared with 27 patients with the same diagnosis, who were not electrostimulated, the advantage of this method were revealed. Functional results were much better both in the immediate and long-term follow-up.

Conclusion. Intraoperative electrical stimulation is one of the effective methods that facilitate the correct comparison of individual follicles of damaged nerves and should be used in modern reconstructive surgery of proximal and distal lesions to improve functional results in the long term.

Keywords: proximal damage to the nerves of the upper extremities, electrical stimulation, nerve damage, nerve reconstruction

Введение

Повреждения верхних конечностей представляют собой социально значимую проблему, ввиду высокой частоты инвалидизации у данной категории больных, а также значительного снижения качества жизни больных [2, 20]. Одной из причин недостаточного восстановления всех функций верхней конечности, связанных с осуществляемой повреждённым нервом активностью, является некорректное сопоставление моторных порций нервных фолликулов на каждой из сторон перерезанного нерва [3, 17, 18].

Известно, что при ротационном смещении, возникающем в ходе проведения реконструктивно-пластических операций на нервах, отмечается ложное восстановление всех структур нерва, часто не замечаемое во время операции оперирующими врачами [8, 15, 16]. И действительно, без специального оборудования чётко сопоставить все элементы поперечного сечения повреждённого нерва практически нереально [4, 5]. Только очень опытный хирург, хорошо знакомый с анатомическими особенностями поперечного сечения может достаточно хорошо сопоставить все фолликулы противоположных культей, максимизируя качество функционального восстановления поражённой конечности в отдалённом послеоперационном периоде. Однако не всегда, тем более в экстренных ситуациях, пациент попадает не только на операционный стол к опытному хирургу, но и вообще в специализированное учреждение, где занимаются хирургией травм нервных стволов [13, 14, 19]. Многие авторы рекомендуют использование электростимуляции для выявления моторных порций, особенно в дистальной культе повреждённого нерва [12, 16]. Действительно, моторные порции отвечают на воздействие слабых порций тока движением, что могло бы помочь в их идентификации [7, 9, 21].

Цель – изучить практическое значение применения электростимуляции моторных порций при проксимальных повреждениях нервов верхних конечностей.

Методика

В материал исследования вошли 43 пациента, обратившихся в отделение восстановительной хирургии Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии в период с 2011 по 2018 гг., по поводу проксимальных повреждений нервов верхних конечностей. Гендерное распределение было приблизительно равным среди больных, включённых в исследование, с некоторым преобладанием лиц мужского пола – 24 (55,8%) мужчины и 19 (44,2%) женщины. В 27 (62,8%) случаях отмечались изолированные поражения одного нерва, в 16 (37,2%) случаях – одновременные поражения нескольких нервов верхней конечности. В 20 (46,5%) случаях больные поступали в экстренном порядке, в 23 (53,5%) – в плановом порядке.

Больные были разделены на 2 клинические группы: 27 (62,8%) интраоперационная электростимуляция по каким-либо причинам не принялась и 16 (37,2%) – применена интраоперационная стимуляция. Функциональные результаты оценивались в сроки 3, 6 месяцев, 1 год и 5 лет (по возможности).

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что в группе применения электростимуляции в проксимальных отделах оперированного нерва, под микроскопическим увеличением в поле зрения при увеличении объектива 100% обнаруживали в среднем 42 (39; 48) нервных волокон, более 44% которых имели дистрофические изменения.

Дистрофические изменения в нервных волокнах выражались в разрушении осевых цилиндров и потере миелиновой оболочки. В дистальных отделах среднее число нервных волокон значительно снижалось и составляло 32 (26; 33) в поле зрения. Характер выявленных морфологических изменений свидетельствует о выраженных дегенеративных процессах, развивающихся в оперированном нерве, как в проксимальном, так и в дистальном его отделе. При этом более

интенсивно эти процессы протекают в дистальном отделе. Это значительно усложняло проведение идентификации моторных фолликулов.

Методика идентификации соответствующих волокон на противоположных концах, строго с использованием увеличения (лупа, микроскоп) использовалась на начальных этапах исследования. Оценка функциональных результатов в первой группе исследования показала значительно более низкие результаты восстановления, по сравнению с пациентами II клинической группы. В сроки от шести месяцев до года отмечалось большее различие в восстановлении мелких движений, в то время как движения в крупных суставах страдали менее значительно. По прохождению же года отмечалось снижение моторной активности по обоим параметрам.

Применение электростимуляции – один из методов, незаслуженно недооцениваемый многими хирургами, при проведении реконструктивно-пластических операций на нервах верхних конечностей при проксимальных их повреждениях. прямая электростимуляция нервных стволов низкоинтенсивным электрическим током при комбинированном воздействии на поврежденные структуры является эффективной. Так, Айтемиров Ш.М. с соавт. (2015) при лечении 43 пациентов с повреждениями периферических нервов конечностей, которым выполнено комплексное интраоперационное обследование, включающее электронейромиографию, ультрасонографию и контрастную нейрографию, получены диагностические критерии, позволившие во многом разработать алгоритм диагностики и определить тактику хирургического лечения повреждений периферических нервов [1].

По данным Мещерягина И.А. и Скрипников А.А. (2014), которые использовали электростимуляцию при лечении повреждений периферических нервов верхних и нижних конечностей, в 76,96% случаев были получены хорошие результаты и в 23,04% – неудовлетворительные, что авторы связывают с тяжестью повреждений периферического нерва [6].

Вышеприведенные данные, как и результаты многих предыдущих аналогичных исследований [8, 10, 17, 18], так и наше, подтвердило необходимость использования электростимуляции с целью оптимизации результатов хирургического вмешательства у данной группы больных. В дальнейшем планируется проведение исследования с включением большего количества участников, для уточнения некоторых аспектов.

Заключение

Таким образом, интраоперационная электростимуляция является одним из эффективных методов, облегчающих проведение корректного сопоставления отдельных фолликулов поврежденных нервов и должна использоваться в современной реконструктивной хирургии проксимальных и дистальных повреждений для улучшения функциональных результатов в отдаленные сроки.

Литература (references)

1. Айтемиров Ш.М., Нинель В.Г., Коршунова Г.А. Интраоперационная нейровизуализация в хирургическом лечении пациентов с повреждениями периферических нервов конечностей // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2015. – №11(2). – С. 178-182. [Aytemirov Sh.M., Ninel' V.G., Korshunova G.A. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. Intraoperative neuroimaging in the surgical treatment of patients with peripheral nerve injuries of the extremities // *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. – 2015. – N11(2). – P. 178-182. (in Russian)]
2. Бехтерев А.В., Ткаченко С.А., Машталов В.Д. Тактика при повреждении периферических нервов верхней конечности // Главный врач Юга России. – 2017. – №4(57). – С. 28-32. [Bekhterev A.V., Tkachenko S.A., Mashtalov V.D. *Glavnyy vrach Yuga Rossii*. Head physician of the South of Russia. – 2017. – N4(57). – P.28-32. (in Russian)]
3. Журбин Е.А., Гайворонский А.И., Железняк И.С., и др. Диагностическая точность ультразвукового исследования при повреждениях периферических нервов конечностей // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2017. – №3. – С. 63-68. [Zhurbin Ye.A., Gayvoronskiy A.I., Zheleznyak I.S., i dr. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii*. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. – 2017. – N3. – P. 63-68. (in Russian)]
4. Журбин Е.А., Гайворонский А.И., Железняк И.С., и др. Возможности ультразвукового исследования при травматических повреждениях периферических нервов конечностей // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2017. – Т.7(3). – С. 127-135. [Zhurbin Ye.A., Gayvoronskiy A.I., Zheleznyak I.S. *ii*

- dr. *Rossiyskiy elektronnyy zhurnal luchevoj diagnostiki*. Russian Journal of Radiation Diagnostics. – 2017. – V.7(3). – P. 127-135 (in Russian)]
5. Клишкин А.В., Войтенков В.Б., Скрипченко Н.В. Ультразвуковое исследование характера поражения срединного нерва при синдроме запястного канала // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116. – №. 6. – С. 25-30. [Klimkin A.V., Voytenkov V.B., Skripchenko N.V. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakova. – 2016. – V. 116. – N 6. – P. 25-30 (in Russian)]
 6. Мещерягина И.А., Скрипников А.А. Электростимуляция при повреждениях периферических нервов верхних и нижних конечностей // Евразийский союз ученых. – 2014. – №5. – С. 80-82. [Meshcheryagina I.A., Skripnikov A.A. *Yevraziyskiy soyuz uchenykh*. Eurasian Union of Scientists. – 2014. – N5. – P. 80-82. (in Russian)]
 7. Одинаев М.Ф., Ходжамуратов Г.М., Шаймонов А.Х., Саидов М.С. Хирургическая тактика при дистальных поражениях нервных стволов верхних конечностей // Вестник Авиценны. – 2019. – Т. 21, №1. – С. 83-89. [Odinayev M.F., Khodzhamuradov G.M., Shaymonov A.Kh., Saidov M.S. *Vestnik Avitsenny*. Bulletin of Avicenna. – 2019. – Vol. 21, N 1. – P. 83-89 (in Russian)]
 8. Ходжамуратов Г.М., Одинаев М.Ф., Саидов М.С., Раджабов М.Ф. Восстановительная хирургия посттравматических дефектов нервных стволов верхней конечности огнестрельной этиологии // Известия Академии наук Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук. – 2011. – №3. – С. 75-82. [Khodzhamuradov G.M., Odinaev M.F., Saidov M.S., Radzhabov M.F. *Izvestiya Akademii nauk Respubliki Tadjikistan. Otdeleniye biologicheskikh i meditsinskikh nauk*. News of the Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan. Department of Biological and Medical Sciences. – 2011. – N3. – P. 75-82 (in Russian)]
 9. Ходжамуратов Г.М., Одинаев М.Ф., Исмоилов М.М. и др. Применение нервных трансплантатов при пластике дефектов нервных стволов верхних конечностей // Доклады Академии наук Республики Таджикистан. – 2011. – Т.54, №12. – С. 1023-1028. [Khodzhamuradov G.M., Odinaev M.F., Ismoilov M.M. i dr. *Doklady Akademii nauk Respubliki Tadjikistan*. Reports of the Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan. – 2011. – V.54, N.12. – P. 1023-1028 (in Russian)]
 10. Ходжамуратов Г.М., Исмоилов М.М., Саидов М.С., Шаймонов А.Х. Оценка функциональных результатов пластики дефектов верхней конечности несвободным паховым лоскутом при помощи инструмента быстрой оценки DASH // Доклады Академии наук Республики Таджикистан. – 2015. – Т. 58, №2. – С. 167-173. [Khodzhamuradov G.M., Ismoilov M.M., Saidov M.S., Shaymonov A.Kh. *Doklady Akademii nauk Respubliki Tadjikistan*. Reports of the Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan. – 2015. – V.58, N2. – P. 167-173. (in Russian)]
 11. Худяев А.Т., Мартель И.И., Самылов В.В., Мещерягина О.С., Россик О.С. Малоинвазивные методы лечения повреждений периферических нервов // Гений ортопедии. – 2012. – №1. – С. 85-88. [Khudyaev A.T., Martel I.I., Samylov V.V., Meshcheryagina O.S., Rossik O.S. *Genius of Orthopedics*. Genius of Orthopedics. – 2012. – N1. – P. 85-88 (in Russian)]
 12. Чуриков Л.И., Гайворонский А.И., Журбин Е.А., Свистов Д.В., Алексеев Д.Е. Современные аспекты хирургии повреждений лучевого нерва // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2016. – № 4. – С. 14-18. [Churikov L.I., Gayvoronskiy A.I., Zhurbin Ye.A., Svistov D.V., Alekseyev D.Ye. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii*. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. – 2016. – N4. – P. 14-18 (in Russian)]
 13. Цымбалюк В.И., Страфун С.С., Гайко О.Г., Гайович В.В. Концепция восстановления функции конечности при травматическом повреждении периферических нервов // Украинський нейрохірургічний журнал. – 2016. – №3. – С.48 – 54. [Tsybalyuk V.I., Strafun S.S., Gayko O.G., Gayovich V.V. *Ukrain's'kiy neyrokhirurgichniy zhurnal*. Ukrainian journal of neurochirurgism. – 2016. – 3. – P.48-54 (in Russian)]
 14. Frost H.K., Andersson T., Johansson S., Englund-Johansson U., Ekström P., Dahlin L.B., Johansson F. Electrospun nerve guide conduits have the potential to bridge peripheral nerve injuries in vivo // *Scientific reports*. – 2018. – V.8(1). – P.16716.
 15. Gordon T. Electrical stimulation to enhance axon regeneration after peripheral nerve injuries in animal models and humans // *Neurotherapeutics*. – 2016. – V.13, N 2. – P. 295-310.
 16. Korus L., Ross D.C., Doherty C.D., Miller T. A. Nerve transfers and neurotization in peripheral nerve injury, from surgery to rehabilitation // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2016. – V.87(2). – P. 188-197.
 17. Patterson J.M.M. High ulnar nerve injuries: nerve transfers to restore function // *Handclinics*. – 2016. – V. 32(2). – P. 219-226.
 18. Rönkkö H., Göransson H., Taskinen H. S., Paavilainen P., Vahlberg T., Røyttä M. Protective distal side-to-side neurorrhaphy in proximal nerve injury – an experimental study with rats // *Acta neurochirurgica*. – 2019. – V.161(4). – 645-656.
 19. Sullivan R., Dailey T., Duncan K., Abel N., Borlongan, C. Peripheral nerve injury: stem cell therapy and peripheral nerve transfer // *International journal of molecular sciences*. – 2016. – V.17(12). – P. 2101.

20. Willand, M.P., Nguyen, M.A., Borschel, G.H., Gordon T. Electrical stimulation to promote peripheral nerve regeneration // Neurorehabilitation and neural repair. – 2016. – V.30(5). – P.490-496.
21. Zuniga J., Tay A.B. Nerve injuries and repair // Operative Oral and Maxillofacial Surgery. – 2017. – N3. – P. 75-81.

Информация об авторах

Сатторов Хабибулло Иззатуллоевич – аспирант отделения восстановительной хирургии Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии. E-mail: habibullo.sattorov0009@mail.ru

Ходжамуратов Гафур Мухаммадмухсинович – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения восстановительной хирургии Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии. E-mail: gafur@tojikiston.com

Шаймонов Азиз Хусенович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения восстановительной хирургии Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии. E-mail: scorpio-as@list.ru

Хасанов Мухаммадшариф Абдусатторович – аспирант кафедры хирургических болезней №2 Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино. E-mail: doc3292@mail.ru

УДК 616.345:616-007.64

14.01.04 Внутренние болезни 14.01.17 Хирургия

DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.22

ДИВЕРТИКУЛЯРНАЯ БОЛЕЗНЬ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ© Морозов М.В.¹, Макаров Ю.М.¹, Ермолаев И.В.², Михалик Д.С.², Жуков Г.В.²¹ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Смоленск», Россия, 214025, Смоленск,

1-й Краснофлотский пер., 15,

²Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*Резюме*

Цель. Представить клинические случаи диагностики дивертикулярной болезни толстого кишечника.

Методика. Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, госпитализированных с острой абдоминальной патологией в хирургическое отделение за период 2016-2018 гг. Уточнено число верифицированных случаев дивертикулярной болезни толстой кишки за наблюдаемый период. Авторы проанализировали отечественную и зарубежную литературу по диагностике и лечению дивертикулита толстого кишечника. Представлены два клинических случая изучаемой патологии.

Результаты. Исследование показало снижение концентрации муцина в ротовой жидкости у курящих студентов, а также более частое наличие у них воспалительных и кариозных изменений тканей полости рта. За трехлетний период наблюдения дивертикулит толстой кишки был выявлен при госпитализации только в 7 случаях (10,4%). Остальные пациенты поступали в хирургическое отделение с различной острой абдоминальной патологией, маскируемой под клинические случаи дивертикулита толстой кишки.

Заключение. Дивертикулит толстого кишечника имеет множество разнообразных симптомов. Он может не только скрываться под маской других заболеваний органов брюшной полости, но и ложно проявляться при другой хирургической патологии. Учитывая разноплановость жалоб пациентов и данных объективного обследования, терапевтам и хирургам необходимо иметь особую настороженность и не забывать о наличии дивертикулеза толстого кишечника.

Ключевые слова: дивертикулы, толстая кишка, клинический случай, лечение

DIVERTICULAR COLON DISEASE

Morozov M.V.¹, Makarov Yu.A.¹, Ermolaev I.V.², Mikhalik D.S.², Zhukov G.V.²¹“Smolensk Railway Station Clinical Hospital”, 15, 1-st Krasnoflotskij Lane, 214025, Smolensk, Russia²Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*Abstract*

Objective. To present the clinical cases of the diagnosed colon diverticles.

Methods. A retrospective analysis of case report forms of patients hospitalized with acute abdominal pathology at the surgical department for the period 2016-2018 was performed. The number of verified cases of diverticular colon disease during the observed period was clarified. The authors analyzed Russian and foreign literature on the diagnosis and treatment of colon diverticulitis. Two clinical cases of the studied pathology are presented.

Results. During the three-year follow-up period, diverticulitis of the colon was detected while hospitalization in only 7 cases (10.4%). The rest of patients were admitted to the surgical department due to various acute abdominal pathology masquerading as clinical cases of colon diverticulitis.

Conclusion. Diverticulitis of the colon has many different symptoms. It may hide not only under the mask of other diseases of the abdominal cavity, but also falsely reveal itself in case of other surgical pathology. Concerning the diversity of patient's complaints and objective examination data, therapists and surgeons need to be particularly aware and do not forget about the presence of colon diverticules.

Keywords: diverticles, colon, clinical case, treatment

Введение

Дивертикулярная болезнь (ДБ) – заболевание, характеризующееся клиническими проявлениями, обусловленными наличием дивертикулов, включая воспаление (дивертикулит) и его осложнения (перидивертикулит, абсцесс, перфорация дивертикула, свищ, перитонит, кровотечение). Под термином «дивертикул» понимают мешковидное выпячивание слизистой и подслизистой оболочек полого органа.

Частота дивертикулеза различной локализации (наличие множественных дивертикулов) в последнее время значительно возросла в экономически развитых странах. Обращает внимание и рост числа осложнений, которые встречаются более чем у половины больных. В связи с этим проблема диагностики и лечения ДБ становится крайне актуальной для практикующего врача.

Процесс курения – это горение табака, сопровождающееся выделением целого ряда сложных До начала XX в. дивертикулы ободочной кишки и связанные с ними осложнения относились к области казуистики, и лишь в 1916 году дивертикулярная болезнь впервые упоминается в англоязычном руководстве по заболеваниям желудочно-кишечного тракта. В 1930 г. в западных странах частота встречаемости дивертикулов, по данным аутопсий, колебалась в пределах 2-10%, а в 1969 г. уже составляла 35-50% [1-3]. В США к концу 60-х годов XX в. ежегодно по поводу дивертикулярной болезни госпитализировались 130000 человек [6].

В настоящее время это число утроилось и составляет 71-126 госпитализаций на 100 тыс. населения в год. Аналогичная картина наблюдается в Канаде, Великобритании, Германии и Финляндии. В 2006 г. затраты на лечение дивертикулярной болезни в США превысили 2,6 млрд. \$. Заболеваемость дивертикулезом в СССР в 1970 г. составляла 2-3 случая на 100 тыс. населения, в 1979 г. – уже 17 случаев на 100 тыс. По данным ГНЦ колопроктологии, в 2002 г. среди колопроктологических больных при рентген-эндоскопических исследованиях частота обнаружения дивертикулов ободочной кишки достигла 14,2%, а в 2012 г. – 28,8% [1, 3, 4].

Частота дивертикулеза увеличивается с возрастом. Так, до 40 лет это заболевание выявляется менее чем у 5% населения, в возрасте 40-50 лет – у 5-10%, в 50-60 лет – у 14%, у лиц старше 60 лет – 30%, старше 80 лет – 60-65%. Среди мужчин и женщин распространенность заболевания приблизительно одинаковая. Вероятность перехода дивертикулеза в состояние дивертикулярной болезни составляет 5-20%. При этом у 75% больных развивается острый дивертикулит, а у 25% – все другие осложнения. Перфорация дивертикула является четвертой по частоте среди причин экстренного хирургического вмешательства после острого аппендицита, перфоративной гастродуоденальной язвы и кишечной непроходимости, и третьей по частоте среди причин формирования кишечных стом. При дивертикулярной болезни частота формирования внутрибрюшного абсцесса или перитонита составляет 3,5-4 случаев на 100 тыс. человек в год [4].

Толстокишечные кровотечения как осложнения дивертикулярной болезни развиваются у 3-15% пациентов. Доля дивертикулярной болезни среди других причин толстокишечных кровотечений колеблется от 20 до 40% [8].

Эпидемиология дивертикулярной болезни

В качестве примеров ДБ приводим следующие данные. За 2016-2018 годы в хирургическом отделении НУЗ «Отделенческая больница на станции Смоленск ОАО РЖД» было госпитализировано и пролечено 67 пациентов с острым дивертикулитом толстого кишечника. В табл. 1 приведено число больных, госпитализированных в стационар по поводу дивертикулита за этот период наблюдения.

Таблица 1. Число больных с дивертикулитом за трехлетний период

Год	Число пациентов		Соотношение, %
	с острой абдоминальной патологией	с дивертикулитом толстого кишечника	
2016	1597	18	1,13
2017	1640	22	1,34
2018	1791	27	1,5

При этом диагноз дивертикулит толстой кишки был выставлен при госпитализации только у 7 человек (10,4%). Остальные пациенты поступили в отделение с различной острой

хирургической патологией. В табл. 2 представлены заболевания, маскировавшиеся под клинику дивертикулита толстого кишечника.

Таблица 2. Хирургические заболевания с маской дивертикулита толстой кишки

Предварительный диагноз	Число пациентов
Воспалительный инфильтрат органов брюшной полости	13
Хронический колит (обострение), динамическая кишечная непроходимость	7
Острый аппендицит	32
Перфорация опухоли органов малого таза	3
Острый пиелонефрит	1
Острая спаечная кишечная непроходимость	4

Кроме того, у части больных при поступлении диагноз дивертикулит толстого кишечника был поставлен ошибочно. При обследовании в стационаре была выявлена совершенно иная патология. В табл. 3 представлены заболевания, верифицированные в хирургическом отделении с исключением дивертикулита толстого кишечника.

Таблица 3. Верифицированные заболевания толстой кишки

Заключительный диагноз	Число пациентов
Хронический колит, обострение	8
Абсцесс культи аппендикса с прорывом в брюшную полость	4
Болезнь Крона, параколитический инфильтрат	2
Заворот и некроз жирового привеска сигмовидной кишки	7
Хронический комбинированный геморрой, обострение	2

Всем пациентам была проведена консервативная терапия, включающая коррекцию диеты и назначение селективных спазмолитиков.

Описание клинических случаев

Описание первого клинического случая. Оперативное лечение было выполнено одной пациентке Д., 89 лет, с дивертикулитом ободочной кишки, осложнившимся кишечным кровотечением. Было выполнено вскрытие просвета кишки с прошиванием кровоточащего сосуда (рис. 1). Ранний послеоперационный период у пациентки протекал соответственно возрасту и наличию сопутствующей патологии. Больная была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии после снятия швов с лапаротомной раны на 11-е сутки после операции.

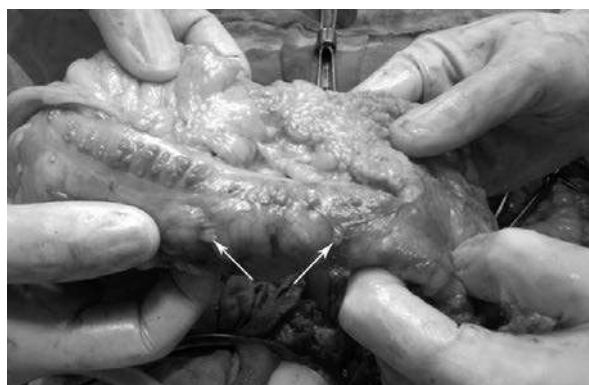


Рис. 1. Толстая кишка больной Д., 89 лет, в момент операции. Стрелками указаны дивертикулы

Описание второго клинического случая. Больная М., 68 лет, поступила в хирургическое отделение НУЗ «Отделенческая больница на станции Смоленск ОАО РЖД» с жалобами на умеренные боли в эпигастрии и обоих подреберьях, тошноту, которые появились после погрешностей в диете. Диагноз при поступлении: острый панкреатит. Проводилось консервативное лечение (анальгетики, внутривенные инфузии, спазмолитики, антисекреторные препараты). Болевой

синдром уменьшился. Однако боль вскоре мигрировала в левую подвздошную область. По срочным показаниям была выполнена видеокколоноскопия под внутривенным наркозом. Выявлены множественные дивертикулы сигмовидной кишки, заполненные каловыми массами с умеренными признаками воспаления. Выставлен клинический диагноз: дивертикулит сигмовидной кишки.

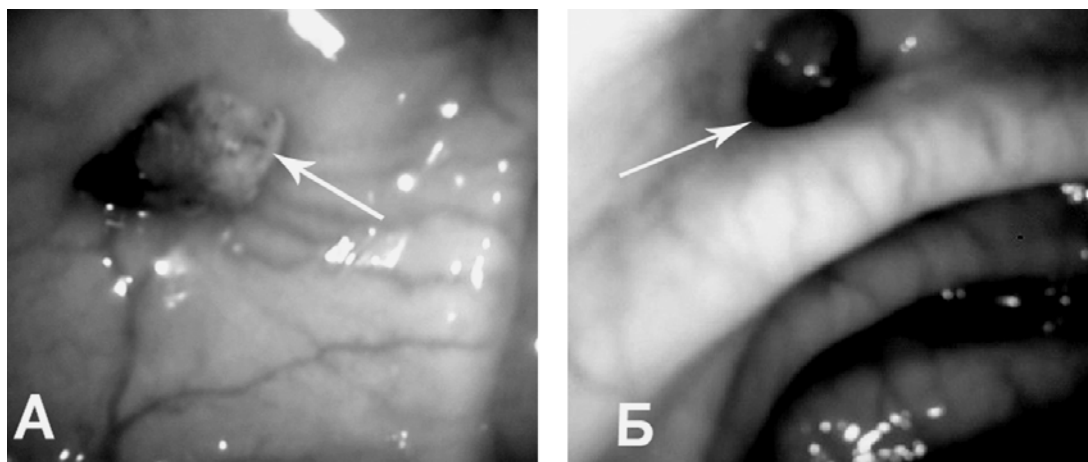


Рис. 2. Больная М., 68 лет. На фотографии А стрелкой указаны каловые массы в просвете дивертикула. На фотографии Б стрелкой указан отмытый дивертикул сигмовидной кишки

Обсуждение клинических случаев

Дивертикулярная болезнь ободочной кишки, осложненная перфорацией, занимает важное место в ургентной хирургии. Трудности диагностики данной нозологии связаны с отсутствием характерных клинических симптомов, лабораторных и инструментальных данных, на основании которых можно установить правильный диагноз. Анатомическая локализация дивертикула ободочной кишки, осложненного перфорацией, определяет клиническую картину. Симптомов, а также лабораторных и инструментальных данных, свойственных только перфорации дивертикула ободочной кишки, нет, так как возникающая симптоматика и инструментальные данные могут встречаться при многих других острых заболеваниях органов брюшной полости. Ранее перенесенные оперативные вмешательства на органах брюшной полости, наличие ряда сопутствующих заболеваний также осложняют диагностический процесс.

Различают истинные (врожденные) дивертикулы и ложные (приобретенные). Истинные дивертикулы – выпячивания, состоящие из всех оболочек органа: серозной, мышечной, подслизистой и слизистой. Ложные дивертикулы – выпячивания подслизистой и слизистой оболочек между отдельными пучками разволокненной мышечной оболочки [4]. Однако в большинстве случаев прижизненно отличить истинный и ложный дивертикул не представляется возможным. Приобретенные (ложные) дивертикулы могут быть: пульсионными (в основе – повышение давления в просвете органа с последующим выпячиванием слизистой оболочки); тракционными (воспалительный процесс окружающих тканей втягивает стенку органа).

До тех пор, пока стенка дивертикула содержит мышечные элементы, опорожнение его происходит активно. При уменьшении сократительной способности нарушается эвакуация содержимого дивертикула, возникает опасность стаза, инфицирования и даже некроза. При истончении стенки дивертикулярного мешка возможна его перфорация.

Дивертикулы бывают единичными и множественными. В последнем случае применяют термин «дивертикулез». Механизм образования дивертикулов толстой кишки до конца не ясен, но известно, что одним из пусковых моментов является малое содержание клетчатки и высокое количество рафинированных углеводов в рационе. Малое потребление клетчатки приводит к снижению содержания воды в кале, замедлению продвижения каловых масс по кишечнику, уменьшению объема стула, что ведет к большей сегментации толстой кишки во время перистальтических сокращений. Сегментация кишки способствует увеличению внутрипросветного давления, которое, в свою очередь, может приводить к образованию дивертикулов. Помимо вышеназванных причин определенную роль в патогенезе ДБ играют инволютивные процессы в кишечнике, что доказывается увеличением частоты заболевания с возрастом. Значимость синдрома дисплазии соединительной ткани не вызывает сомнения у пациентов с семейным характером заболевания [5].

Универсальной классификации ДБ ободочной кишки не существует. Большинство специалистов придерживаются следующей клинической классификации ДБ ободочной кишки. Различают несколько клинических форм заболевания: бессимптомный дивертикулез; неосложненный дивертикулез с клиническими проявлениями заболевания; дивертикулез с осложненным течением (дивертикулит, кровотечение, перфорация, абсцесс, свищи, кишечная обструкция) [1, 2].

Дивертикулитом называют воспалительный процесс, анатомически представленный повреждением слизистой оболочки дивертикула, с возможным развитием периколита, перивисцерита. Острый дивертикулит возникает у 10-25 % больных с ДБ [1-3]. Сигмовидная кишка поражается в 90% случаев. Изолированное воспаление правой половины ободочной кишки встречается только у 5% больных. На долю рецидивирующего дивертикулита приходится 7-35% пациентов [3, 5]. В воспалительный процесс преимущественно вовлекаются жировые подвески и брыжейка ободочной кишки. Распространение воспаления на соседние органы может привести к более серьезным осложнениям. Клинические симптомы острого дивертикулита зависят от протяженности поражения в кишечнике. При дивертикулите наиболее значимыми жалобами являются признаки воспаления: усиливающаяся боль в левой подвздошной области (70%), анорексия, тошнота и рвота (20%), диарея (30%); гипертермия и дизурия (15%) [4].

В большинстве случаев заболевание может быть диагностировано на основе нарастающих клинических проявлений. Обзорная рентгенография брюшной полости позволяет исключить острую кишечную непроходимость и прикрытую перфорацию полого органа. Ирригоскопия и фиброколоноскопия при подозрении на острый дивертикулит должны выполняться с чрезвычайной осторожностью, так как возможны разрывы перидивертикулярных абсцессов. Поэтому для точной клинической оценки заболевания такие исследования назначают всем больным лишь после купирования воспалительных явлений.

Адекватный уровень диагностики может быть обеспечен применением ультрасонографии. Характерными ультразвуковыми признаками дивертикулита служат гипоэхогенное расширение стенки кишки, наличие дивертикула или абсцесса, окруженных гиперэхогенными структурами воспаленной стенки кишки. Также широко используется компьютерная томография для сканирования полости малого таза, ввиду наиболее частого поражения сигмовидной кишки. Точность компьютерной томографии в диагностике осложненной ДБ в настоящее время составляет 84-99% [4, 8].

Дифференциальный диагноз проводится с острым аппендицитом, болезнью Крона, опухолью толстой кишки, ишемическим и псевдомембранозным колитом, урологическими и гинекологическими болезнями. Несмотря на наличие современных методов инструментальной и лабораторной диагностики верификация данной патологии остается не до конца решенной задачей. В практической деятельности встречается как гипердиагностика дивертикулярной болезни, так и ее гиподиагностика. Нередко дивертикулиты маскируются под различные хирургические заболевания.

Неосложненный дивертикулез с клиническими проявлениями заболевания лечится консервативно. Лечение этой формы заболевания не отличается от терапии синдрома раздраженного кишечника и проводится длительно с обязательным учетом индивидуальных особенностей. Оно включает в себя коррекцию диеты и назначение селективных спазмолитиков. Как правило, рекомендуется высокошлаковая диета с дополнительным введением в рацион нерастворимых растительных волокон (пшеничные отруби в дозе 20-32 г/сут, мукофальк, микрокристаллическая целлюлоза-200). Эффективная ликвидация клинической симптоматики также достигается при назначении месалазина по 400 мг 2 раза в сутки в течение 10 сут. Курс лечения повторяют ежемесячно в течение одного года [4, 7].

В зависимости от индивидуальных особенностей при комплексном лечении клинически выраженного дивертикулеза назначают слабительные при запорах и пробиотики. Вероятность успеха консервативной терапии острого дивертикулита составляет 70% при первом эпизоде и только 6% при третьем приступе. Лечение включает щадящую диету, внутривенное применение антибиотиков широкого спектра действия, инфузионную терапию. Используемые антибиотики должны быть достаточно активны в отношении обычной флоры толстой кишки. Эффективная терапия антибиотиками может снизить вероятность необходимости хирургического вмешательства у пациентов с осложнениями ДБ. Согласно В.Д. Пасечникову и соавторам (2005), предпочтительно использование комбинации аминогликозидов с клиндамицином или метронидазолом [3].

По рекомендациям иностранных специалистов, целесообразно сочетание цiproфлоксацина и метронидазола, а также цефалоспоринов. Длительность применения антибактериальных средств составляет 7-10 сут. Если в течение 2-4 дней эффект от проводимой терапии отсутствует, можно

думать о наличии у больного осложнений дивертикулита. При лечении дивертикулита эффективным является назначение препаратов 5-аминосалициловой кислоты – сульфасалазина и месалазина. Благодаря меньшему количеству побочных эффектов предпочтительнее использование месалазина (салофальк) в дозе 1,5 г/сут. Месалазин может назначаться как после антибиотикотерапии, так и наряду с ней.

После купирования острых воспалительных явлений пациентам рекомендуется диета с достаточным содержанием пищевых волокон, например, псиллиума, как стимулирующего пропульсивную активность кишки и в то же время обладающего обволакивающим действием. При адекватной консервативной терапии только у 10% больных с острым дивертикулитом требуется хирургическое вмешательство. Отсутствие положительной динамики на фоне проводимого лечения в течение 24-48 ч. или ухудшение состояния больного является показанием для совместного осмотра пациента терапевтом и хирургом и возможной операции. Вариант оперативного вмешательства зависит от характера осложнений, распространенности процесса, степени воспалительных изменений самого дивертикула, кишечной стенки и окружающих тканей, наличия перифокального воспаления или перитонита. Большую роль играет сопутствующая патология, хронические заболевания, часто наблюдаемые у лиц пожилого возраста. Предпочтительнее выполнять резекцию толстой кишки в плановом порядке с одновременным наложением межкишечного анастомоза [4, 7].

Заключение

Увеличение числа пациентов с диагнозом дивертикулит толстого кишечника может свидетельствовать о повышении качества диагностики этой патологии. Дивертикулит толстого кишечника имеет множество разнообразных симптомов. Он может не только скрываться под маской других заболеваний органов брюшной полости, но и ложно проявляться при другой хирургической патологии. Учитывая разноплановость жалоб пациентов и данных объективного обследования, терапевтам и хирургам необходимо иметь особую настороженность и не забывать о наличии дивертикулеза толстого кишечника.

Литература (references)

1. Верманн К., Фрюморген П. Дивертикулез и дивертикулит толстой кишки / науч. ред. С. Ситкин. – Фрайбург: Dr. Falk Pharma GmbH, 2007. – 47 с. [Vermann K., Fruemorgen P. *Divertikulyoz i divertikulit tolstoy kishki*. Diverticulosis and Diverticulitis of the Colon. – Freiburg: Dr. Falk Pharma GmbH, 2007. – 47 p. (in Russian)]
2. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Лебедева Е.Г., Баева Т.А. Дивертикулярная болезнь толстой кишки. – М., 2015. – 22 с. [Mayev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N., Lebedeva E.G., Bayeva T.A. *Divertikulyarnaya bolezn tolstoy kishki*. Diverticular colon disease. – Moscow, 2015. – 22 p. (in Russian)]
3. Пасечников В.Д., Чуйков С.З. Дивертикулы желудочно-кишечного тракта // *Consilium Medicum*. – 2005. – Т. 7. – №2. – С. 16-20. [Pasechnikov V.D., Tchuykov S.Z. *Consilium Medicum*. – 2005. – V.7. – N2. – P. 16-20. (in Russian)]
4. Шептулин А.А. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: клинические формы, диагностика, лечение // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2006. – №5. – С. 44-48. [Sheptulin A.A. *Rossiyskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2006. – N5. – P. 44-48. (in Russian)]
5. Commane D.M., Arasaradnam R.P., Mills S. et al. Diet, ageing and genetic factors in the pathogenesis of diverticular disease // *World Journal of Gastroenterology*. – 2009. – V. 28. – N15. – P. 2479-2488.
6. Etzioni D.A., Mack T.M., Beart R.W. et al. Diverticulitis in the United States: 1998-2005. Changing patterns of disease and treatment // *Ann. Surg.* – 2009. – N249. – P. 210-217.
7. Maconi G., Barbara G., Bosetti C., Cuomo R., Annibale B. Treatment of diverticular disease of the colon and prevention of acute diverticulitis: a systematic review. *Diseases of Colon and Rectum*. – 2011. – V.54. – N10. – P. 1326-38.
8. Suzuki K., Uchiyama S., Imajyo K. et al. Risk Factors for Colonic Diverticular Hemorrhage: Japanese Multicenter Study // *Digestion*. – 2012. – N85. – P. 261-265.

Информация об авторах

Морозов Мстислав Валентинович – главный врач ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Смоленск». E-mail: info@smolob.ru

Макаров Юрий Михайлович – заведующий хирургическим отделением ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Смоленск». E-mail: info@smolob.ru

Ермолаев Игорь Валерьевич – ассистент кафедры хирургии педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: info@smolob.ru

Михалик Дмитрий Степанович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии педиатрического и стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dmitrii.mihalik@mail.ru

Жуков Геннадий Валентинович – ассистент кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: egor.misheryakov.99@mail.ru

УДК 616.61:615.036

14.01.23 Урология 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.23

СРАВНЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПОЧКАХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ФИТОПРЕПАРАТАМИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ© Корнева Ю.С.^{1,2}, Михайлов А.В.³, Виноградова Т.А.¹¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», Россия, 214020, Смоленск, пр. Гагарина, 27³ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница», Россия, 214020, Смоленск, пр. Гагарина, 27*Резюме*

Цель. Сравнить эффективность зарегистрированного лекарственного препарата Уролесан и биологически активной добавки Пролит в отношении основных патогенетических механизмов в почках при формировании мочекаменной болезни (МКБ).

Методика. В качестве модели оксалатной МКБ использовалась стандартная методика с применением этиленгликоля в виде питья для крыс. Представлены результаты морфологического исследования почек крыс после проведенного лечения препаратами Уролесан и Пролит. В ткани почек оценивалось наличие и количество кристаллов оксалатов, выраженность воспаления и склеротические изменения через 10 и 16 дней от начала лечения, с последующим статистическим анализом, используя критерий Манна-Уитни. Выраженность морфологических изменений сравнивалась как между исследуемыми группами при одинаковом сроке лечения, так и между группами в процессе лечения с нормой и почками крыс без терапевтического воздействия.

Результаты. Было выявлено, что оба препарата являются эффективными в отношении удаления кристаллов оксалатов; через 10 дней после применения Пролита отмечено, более выраженное уменьшение количества солей по сравнению с применением Уролесана; через 16 дней использования выраженность инфильтрации и склеротических изменений в строме достоверно меньше в группе крыс, получавших Пролит.

Заключение. Быстро развивающийся эффект пролита необходимо учитывать для коррекции схем лечения в сторону сокращения их сроков.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, фитотерапия, оксалаты, воспаление

COMPARISON OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE KIDNEYS DURING TREATMENT WITH PHYTOPREPARATIONS IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF UROLITHIASISKorneva Yu.S.^{1,2}, Mikhailov A.V.³, Vinogradova T.A.¹¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia²Smolensk Regional Institute of Pathology, 27, Gagarina Av., 214020, Smolensk, Russia³Smolensk Regional Clinical Hospital, 27, Gagarina Av., 214020, Smolensk, Russia*Abstract*

Objective. To compare the effectiveness of the registered drug Urolesan and biologically active supplement Prolit against the main pathogenetic mechanisms of this pathology.

Methods. As a model of oxalate urolithiasis a standard technique was applied with the use of ethylene glycol in the form of drinking for rats. The results of a morphological study of rats' kidneys after treatment with Prolit and Urolesan® are presented. The presence and quantity of oxalate crystals, the severity of inflammation and sclerotic changes were assessed in the kidney tissue on 10 and 16 days after the onset of the treatment. Statistical analysis was performed, using Mann-Whitney test. The severity of morphological changes was compared both between the investigated groups at the same time during treatment, and between the groups in the course of treatment with intact and untreated rats.

Results. It was found that both drugs are effective for oxalate crystals removing; after Prolit application during 10 days the most pronounced decrease in the amount of salts was revealed compared to Urolesan®

application; after 16 days of treatment the severity of infiltration and sclerotic changes in the stroma of kidneys was significantly reduced in the group of rats treated with Prolit.

Conclusion. The rapidly developing effect of Prolit should be taken into account to correct treatment regimens in the direction of reducing their duration.

Keywords: urolithiasis, phytotherapy, oxalates, inflammation

Введение

Мочекаменная болезнь (МКБ) занимает второе место по распространенности среди урологических заболеваний, причем количество пациентов с данным диагнозом за последние десятилетия продолжает увеличиваться [14]. Несмотря на развитие и совершенствование методов оперативного лечения данной патологии, применение консервативного воздействия не теряет своего значения, однако, его результаты нельзя назвать удовлетворительными, поскольку полное выздоровление происходит довольно редко [2, 13].

Наиболее часто применяемыми терапевтическими препаратами являются диуретики и спазмолитики с дополнительным назначением противовоспалительных препаратов, антибиотиков и иммуномодуляторов в случае присоединения пиелонефрита [1, 2, 12]. Также актуальной является профилактика повторного камнеобразования после перенесенного малоинвазивного вмешательства по удалению конкрементов, поскольку у пациентов сохраняется риск рецидива, ведь сама причина камнеобразования не устраняется. Несмотря на то, что эффективность применения кислот растительного происхождения в качестве фитотерапии МКБ была доказана на экспериментальных моделях нефролитиаза несколько десятилетий назад, за рубежом скептически относятся к использованию подобного варианта лечения. В России же применение фитопрепаратов широко обсуждается и рекомендуется в составе комплексной терапии [10, 11]. Тем не менее, требуется сравнение эффективности препаратов на основе лекарственного сырья, появляющихся на рынке лекарственных средств.

Цель – сравнить эффективность применения зарегистрированного лекарственного препарата Уролесан и биологически активной добавки Пролит, являющихся препаратами растительного происхождения, на модели оксалатной МКБ у крыс.

Методика

Для моделирования в эксперименте оксалатной МКБ была использована методика, заключающаяся в приеме 1% раствора этиленгликоля в виде питья вместо воды [8]. Для исследования были взяты 6 групп крыс, самцов породы Wistar репродуктивного возраста (5-6 месяцев от рождения, с выходной массой 200-250 гр.), от каждой крысы исследовались обе почки: 1 группа – 4 крысы, группа контроля; 2 группа – 4 крысы, получавшие только 1% раствор этиленгликоля в течение 21 дня; 3 группа – 4 крысы, получавшие 1% раствор этиленгликоля в течение 21 дня, а затем рассчитанную на массу крыс лечебную дозировку Уролесан в течение 10 дней; 4 группа – 4 крысы, получавшие 1% раствор этиленгликоля в течение 21 дня, а затем рассчитанную на массу крыс лечебную дозировку Уролесан в течение 16 дней; 5 группа – 4 крысы, получавшие 1% раствор этиленгликоля в течение 21 дня, а затем рассчитанную на массу крыс лечебную дозировку Пролит в течение 10 дней; 6 группа – 4 крысы, получавшие 1% раствор этиленгликоля в течение 21 дня, а затем рассчитанную на массу крыс лечебную дозировку Пролит в течение 16 дней.

Для оценки эффективности препаратов было проведено гистологическое исследование ткани почек подопытных животных с окраской гематоксилином и эозином, по ван Гизону и по Косу (для выявления кристаллов оксалатов), при этом патологоанатом не знал, какую группу он исследует (слепое исследование).

При микроскопии в бальной системе от 0 до 3 (0 – отсутствие признака, 3 – максимальная выраженность признака) определяли: выраженность воспалительной инфильтрации в строме почек; выраженность склеротических изменений в строме почек; наличие и количество солей оксалатов (кристаллов).

Статистическая обработка данных была проведена в программе STATISTICA 10.0. Для сравнения одноименных показателей в исследуемых группах использовался критерий Манна-Уитни (критерий U), результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В настоящее время Уролесан и Пролит являются наиболее применяемыми растительными препаратами для комбинированного лечения и профилактики МКБ и воспалительных заболеваний мочевыводящей системы. Пролит является комбинированным растительным уросептиком для профилактики и комплексного лечения инфекционно-воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей, в том числе возникших на фоне МКБ [1, 2]. В его состав входят следующие растительные компоненты: филлантус нирури (*Phyllanthus niruri*) шелковчашечник курчавый (*Sericocalycis Folium*) (кеджибелинг), почечный чай (*Orthosiphon stamineus*). Препарат обладает выраженными антибактериальными свойствами, повышает эффективность лечения антибиотиками, оказывает противовоспалительное, анальгетическое и спазмолитическое действие, улучшает клубочковую фильтрацию, усиливая диурез [7, 9]. Было показано положительное влияние препарата на удаление фрагментов конкрементов, предупреждение воспаления и снижение болевого синдрома после литотрипсии [8].

Уролесан – комбинированный растительный препарат, состоящий из 6 компонентов: пихтовое масло, касторовое масло, масло мяты перечной, экстракт плодов моркови дикой, экстракт шишек хмеля, экстракт душицы обыкновенной. Препарат также обладает антисептическими свойствами, повышает диурез, подкисляет мочу, увеличивает выделение мочевины и хлоридов [5]. Уролесан быстро снимает приступы почечной и печеночной колики, обладая спазмолитическим, моче- и желчегонным эффектом [3]. Наличие в составе препарата каротиноидов, токоферола и жирнокислотной фракции способствует сохранению кристаллоколлоидной стабильности мочи [6].

Сравнение морфологических изменений в почках подопытных животных экспериментальных групп при приеме препаратов с контрольной группой (табл.) выявило отсутствие статистически значимых различий для количества определяемых кристаллов оксалатов, что говорит о сравнительной эффективности обоих препаратов в отношении выведения их из организма.

Таблица. Результаты попарного сравнения морфологических изменений в почках крыс с моделированной оксалатной МКБ, леченных препаратами Уролесан и Пролит и контрольной группой

Исследуемый параметр	Сумма рангов 1-й сравниваемой группы	Сумма рангов 2-й сравниваемой группы	U-критерий	p
сравнение групп 1-3				
инфильтрация	10,0	26,0	1,0	0,013
соли	16,0	20,0	6,0	0,317
склероз	10,0	26,0	1,0	0,013
сравнение групп 1-4				
инфильтрация	10,0	26,0	1,0	0,021
соли	14,0	22,0	4,0	0,248
склероз	10,0	26,0	1,0	0,021
сравнение групп 1-5				
инфильтрация	12,0	24,0	2,0	0,083
соли	18,0	18,0	8,0	1,0
склероз	12,0	24,0	2,0	0,083
сравнение групп 1-6				
инфильтрация	22,0	33,0	12,0	1,0
соли	22,0	33,0	12,0	1,0
склероз	18,0	37,0	8,0	0,393

Применение Пролита уже через 10 дней возвращало структуру органа к состоянию, близкому к норме (не выявлено статистически значимых различий для исследуемых параметров при

сравнении с нормой), в то время как у крыс, получавших Уролесан, и через 10, и через 16 дней склеротические и воспалительные изменения продолжали определяться.

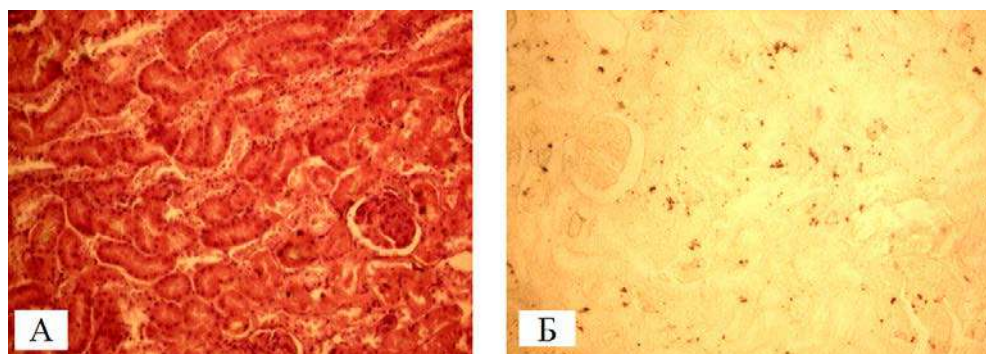


Рис. 1. А – Группа 2, окраска Г-Э, $\times 200$: отсутствие выраженных морфологических изменений, выявляемых без применения специфической окраски. Б – Группа 2, окраска по Косу, $\times 200$: в просвете канальцев определяются множественные кристаллы оксалатов

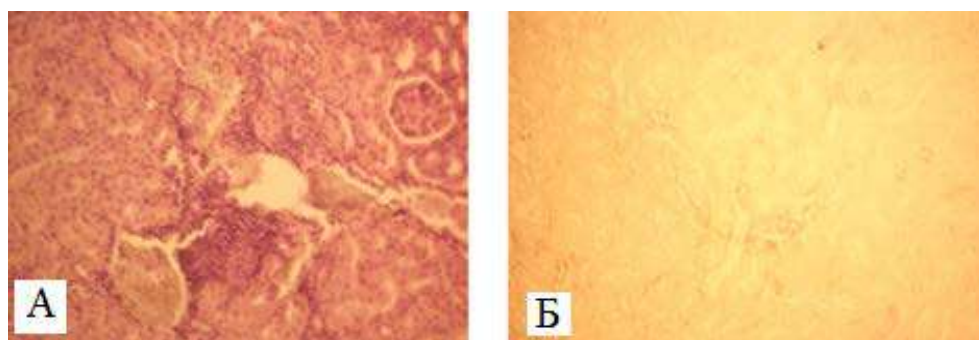


Рис. 2. А – Группа 4, Г-Э. $\times 200$: воспалительная инфильтрация в строме. Б – Группа 3, окраска по Косу $\times 200$: отсутствие кристаллов оксалатов

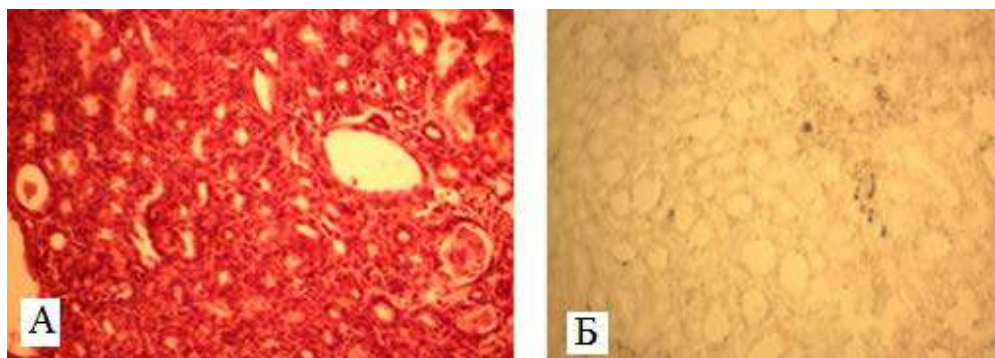


Рис. 3. А – Группа 6, окраска Г-Э, $\times 200$: склерозированная строма с нерезко выраженной диффузной воспалительной инфильтрацией. Б – Группа 4, окраска по Косу, $\times 200$: очаговое скопление кристаллов оксалатов в строме и канальцах

Сравнение морфологических изменений в почках крыс после лечения исследуемыми препаратами с группой с моделированной оксалатной МКБ без назначения лечения выявило значимо меньшее количество оксалатов во всех исследуемых группах после проведения терапии, что еще раз доказывает эффективность исследуемых фитопрепаратов в отношении выведения кристаллов оксалатов. При этом воспалительная инфильтрация в строме почек крыс, получавших Уролесан, была более выраженной, чем у крыс, не получавших препарат. Вероятно, это связано с тем, что воспалительная реакция развивалась несколько позже после воздействия повреждающего фактора, что может говорить об отсутствии выраженного противовоспалительного эффекта данного препарата. Хотя по данным литературы, его применение у пациентов после литотрипсии показало хорошие антисептические свойства [3].

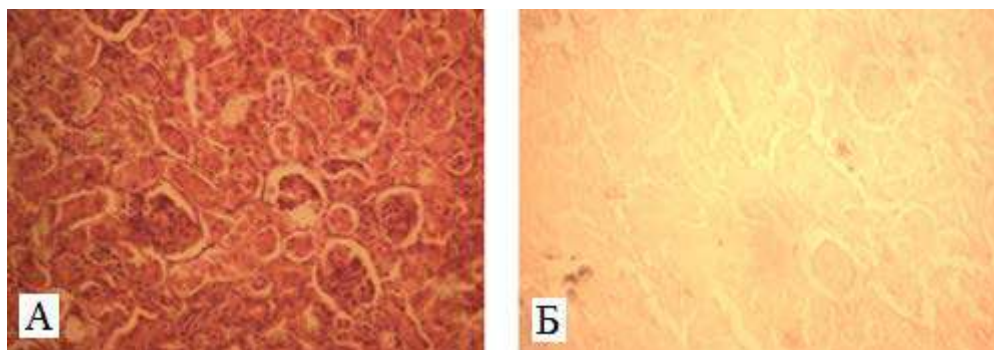


Рис. 4. А – Группа 5, окраска Г-Э, $\times 200$: полное восстановление структуры ткани почки. Б – Группа 5, окраска по Косу: отсутствие кристаллов оксалатов

Результаты сравнения морфологических изменений в почках крыс при приеме препаратов Уролесан и Пролит в одинаковых временных промежутках выявили статистически значимые различия, представленные в таблице 3. При применении препарата Пролит в течение 10 дней после моделирования оксалатной МКБ воспаление в ткани почек крыс было менее выражено, чем при применении препарата Уролесан, а после 16 дней применения препарата Пролит значительно снижалась выраженность и воспаления, и склеротических изменений в ткани почек.

Состав изучаемых фитопрепаратов различный, однако, эффекты их составных компонентов весьма схожи. Вероятно, вопрос состоит лишь в выраженности их воздействия. Например, Пролит содержит в своём составе большее количество компонентов, имеющих противовоспалительный и антисептический эффект, что купирует воспаление в ткани почек, препятствуя формированию склеротических изменений при его персистенции.

Заключение

Оба исследуемых фитопрепарата показали свою эффективность в отношении выведения кристаллов оксалатов в эксперименте. Однако Пролит более эффективно снижает выраженность воспаления в паренхиме почек, а также предупреждает развитие склеротических изменений. Быстро развивающийся эффект при применении данного препарата необходимо учитывать для коррекции схем лечения мочекаменной болезни в сторону сокращения сроков лечения.

Литература (references)

1. Борисов В.В., Коптев В.В., Еналеева С.К., Демерза Ю.А. Пролит в лечении и профилактике нефролитиаза // Урология. – 2004. V.2. – С. 38-40. [Borisov V.V., Koptev V.V., Enaleeva S.K., Demerza Yu.A. *Urologiya*. Urology. – 2004. – V.2. – P. 38-40. (in Russian)]
2. Братчиков О.В. Использование растительного препарата Пролит в комплексной терапии нефролитиаза, осложненного вторичным пиелонефритом // Клиническая нефрология. – 2013. – N3. – С. 56-57. [Bratchikov O.V. *Klinicheskaya nefrologiya*. Clinical nephrology. – 2013. – N.3. – P. 56-57. (in Russian)]
3. Гапоненко А.Д., Доста Н.И., Ниткин Д.М. и др. Возможности применения препарата Уролесан® в лечении заболеваний мочевой системы // Медицинские новости. – 2012. – V.4. – С. 61-64. [Gaponenko A.D., Dosta N.I., Nitkin D.M. i dr. *Medsitsinskie novosti*. Medical news. – 2012. – V.4. – P. 61-64. (in Russian)]
4. Жариков А. Ю., Брюханов В. М., Зверев Я. Ф., Лампатов В. В. Современные методы моделирования оксалатного нефролитиаза // Нефрология. – 2008. V.12, N4. – С. 28-35. [Zharikov A. Yu., Bryuhanov V. M., Zverev Ya. F., Lampatov V. V. *Nefrologiya*. Nephrology -2008. – V.12, N4. – P. 28-35. (in Russian)]
5. Кариев С.С. Изучение диуретической способности различных дозировок препарата Уролесан® при уролитиазе // Arta Medica. – 2014. – V.1, N52. – С. 58-61. [Kariyev S.S. *Arta Medica*. Arta Medica. – 2014. – V.1, N52. – P. 58-61. (in Russian)]
6. Киселева Т.А., Дронова М.А. Препарат «Уролесан» с точки зрения современных представлений о биологически активных веществах растительного происхождения // Поликлиника. – 2011. – V.4. – С. 102-104. [Kiseleva T.A., Dronova M.A. *Poliklinika*. Polyclinic. – 2011. – V.4. – P. 102-104 (in Russian)]

7. Мартов А.Г., Ергаков Д.В. Опыт применения Пролита супер септо в реабилитации пациентов после выполнения эндоскопических операций // Урология. – 2014. – V.2. – P. 60-64. [Martov A.G., Ergakov D.V. *Urologiya. Urology.* – 2014. – V.2. – P. 60-64. (in Russian)]
8. Ткачук В.Н., Аль-Шукри С.Х., Аммо Ризан Опыт применения фитотерапии у больных нефролитиазом после дистанционной ударноволновой литотрипсии // Урология. – 2011. – V.5. – С. 8-10. [Tkachuk V.N., Al-Shukri S.X., Ammo Rizan. *Urologiya. Urology.* – 2011. – V.5. – P. 8-10. (in Russian)]
9. Яненко Э.К., Константинова О.В., Поляков Н.В., Елагин В.О. Опыт применения пролита септо в комплексном лечении больных мочекаменной болезнью // Урология. – 2012. – V.4. – С. 5-7. [Yanenko E.K., Konstantinova O.V., Polyakov N.V., Elagin V.O. *Urologiya. Urology.* – 2012. – V.4. – P. 5-7. (in Russian)]
10. Grases F., Garcia-Gonzalez R., Torres J.J., Llobera A. Effects of phytic acid on renal stone formation in rats // *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology.* – 1998. – V.32, N4. – P. 261-265.
11. Morán E., Budía A., Broseta E., Boronat F. Phytotherapy in urology. Current scientific evidence of its application in urolithiasis, chronic pelvic pain, erectile dysfunction and urinary tract infections // *Actas Urological Espanolas.* – 2013. – V.37, N3. – P. 174-180.
12. Neisius A., Preminger G.M. Stones in 2012: epidemiology, prevention and redefining therapeutic standards // *Nat Rev Urology.* – 2013. – V.10, N2. – P. 75-77.
13. Rosa M., Usai P., Miano R., Kim F.J., Finazzi A. E., Bove P., et al. International Translational Research in Uro-Sciences Team (ITRUST). Recent finding and new technologies in nephrolithiasis: a review of the recent literature // *BMC Urol.* – 2013. – V.16. – P. 10.
14. Ziemba J.B., Matlaga B.R. Epidemiology and economics of nephrolithiasis // *Investigative and Clinical Urology.* – 2017. – V.58, N5. – P.299-306.

Информация об авторах

Корнева Юлия Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-патологоанатом ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии». E-mail: ksu1546@yandex.ru

Михайлов Александр Владимирович – врач-уролог ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница». E-mail: ksu1546@yandex.ru

Виноградова Татьяна Алексеевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-патологоанатом ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии»; врач-невролог ООО «Никита и Ко». E-mail: vinogradova.taty@yandex.ru

УДК 616-053.3

14.01.08 Педиатрия 14.03.02 Патологическая анатомия

DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.24

ОСОБЕННОСТИ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ НЕОНАТАЛЬНОМ СЕПСИСЕ© Дмитриев И.В.¹, Доросевич А.Е.²¹Смоленский областной институт патологии, Россия, 214018, Смоленск, пр-т Гагарина, 27²Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*Резюме***Цель.** Показать особенности геморрагических проявлений при неонатальном сепсисе.**Методика.** Проведен сплошной ретроспективный анализ 89 протоколов вскрытий новорожденных детей с патологоанатомическим диагнозом сепсис. На основании полученных данных были выделены 3 группы. 1-я группа – дети только с проявлениями сепсиса и без клинически и морфологически значимых геморрагических проявлений. 2-я группа – дети с сепсисом и единичными локализованными клинически и морфологически значимыми геморрагическими проявлениями. 3-я группа – дети с проявлениями сепсиса и ДВС-синдрома.**Результаты.** Относительно массы тела детей в каждой из трех групп преобладали дети с весом менее 1000 г. (50,0%, 44,4% и 44,5%). Так же в каждой из трех групп средний возраст женщин составил 31 год и срок беременности в этих группах незначительно колебался около 30 недель. При анализе данных по среднему сроку жизни выявлены статистически значимые различия между детьми без геморрагий и детьми с ДВС-синдромом. Наиболее частыми геморрагическими проявлениями являлись двусторонние внутрижелудочковые кровоизлияния (62,9% и 63,9%). Однако ДВС-синдром и хроническое продуктивное воспаление не играли существенной роли в генезе внутрижелудочковых кровоизлияний. Качественный состав микроорганизмов в группах детей без геморрагий, детей с единичными геморрагиями и детей с ДВС-синдромом был относительно разнороден. Так в первой группе преобладали ассоциации микроорганизмов (68,8%), из монокультур лидировала – *Klebsiellae pneumoniae*, а стафилококки с стрептококки не были выделены. Во второй группе ассоциаций было 35,6%, а преобладали монокультуры грамположительных аэробных кокков родов *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*. В третьей группе ассоциаций микроорганизмов уже же было в два раза меньше (18,8%) по сравнению со второй группой и в три раза меньше по сравнению с третьей группой. В ней главенствовали монокультуры. Ряд микроорганизмов – *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis* встречались только в ассоциациях. По качественному составу монокультур и ассоциаций микроорганизмов первая и вторая группы отличались на 80%, первая и третья группы различались на 84%, вторая и третья группы – на 80%, а все три группы лишь в 12% имели одинаковую микрофлору.**Заключение.** От неонатального сепсиса в 2,5 раза чаще умирали мальчики. В 44-50% случаев масса тела детей составляла менее 1000 г. Дети рождались при среднем сроке беременности 30 недель у женщин, средний возраст которых был 31 год. В генезе внутрижелудочковых кровоизлияний при неонатальном сепсисе наличие продуктивного воспаления в субэпендимарной зоне не является значимым фактором. Это же касается и ДВС-синдрома, который при неонатальном сепсисе является лишь одним из многих, но не главенствующим фактором риска развития ВЖК. Однако при кровоизлияниях в надпочечники, легкие, печень, стенку желудка и кишечника при неонатальном сепсисе ДВС-синдром играет статистически значимую роль, хотя и разной степени выраженности. При неонатальном сепсисе определенные монокультуры микроорганизмов и их ассоциации возможно, в какой-то степени могут влиять на само наличие отдельных геморрагических осложнений и ДВС-синдрома. Хотя для абсолютного подтверждения этих выводов нужны дальнейшие углубленные исследования. Геморрагические осложнения при неонатальном сепсисе имеют существенное значение для выживаемости детей.**Ключевые слова:** неонатальный сепсис, кровоизлияния в желудочки головного мозга, ДВС-синдром, микроорганизмы**FEATURES OF HEMORRHAGIC MANIFESTATIONS IN NEONATAL SEPSIS**Dmitriev I.V.¹, Dorosevich A.E.²¹Smolensk Regional Institute of Pathology, 27, Gagarina Av., 214018, Smolensk, Russia²Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. To show features of hemorrhagic manifestations in neonatal sepsis

Methods. Full retrospective analysis of 89 autopsy protocols of newborn children with pathoanatomic diagnosis of sepsis was performed. Based on the data received, 3 groups were identified. First group included children with only sepsis manifestations and without clinically and morphologically significant hemorrhagic manifestations. Second group – children with sepsis and single localized clinically and morphologically significant hemorrhagic manifestations. Third group – children with sepsis and disseminated intravascular coagulation (DIC) syndrome.

Results. Regarding the body weight of children in each of the three groups, children with a weight of less than 1000g (50.0%, 44.4% and 44.5%) prevailed. Also, in each of the three groups, the average age of women was 31 years and the gestational age in these groups varied slightly for about 30 weeks. The analysis of data on the average life span revealed statistically significant differences between children without hemorrhage and children with DIC syndrome. The most frequent hemorrhagic manifestations were bilateral intra-ventricular hemorrhages (62.9% and 63.9%). However, DIC syndrome and chronic productive inflammation did not play a significant role in the genesis of intraventricular hemorrhages. The qualitative composition of microorganisms in groups of children without hemorrhages, children with single hemorrhages and children with DIC syndrome was relatively heterogeneous. Thereby, in the First group associations of microorganisms predominated (68.8%), *Klebsiella pneumoniae* was the leader from monocultures, and staphylococci with streptococci were not isolated. In the second group of associations, it was 35.6%, and monocultures of gram-positive aerobic cocci of the genera *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* predominated. In the Third group of associations of microorganisms, it was already half as much (18.8%) as compared with the second group and three times less as compared with the Third group. It has a domination with monocultures. A number of microorganisms – *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis* were found only in associations. In terms of the qualitative composition of monocultures and associations of microorganisms, the first and second groups were different by 80%, the first and third groups were varied by 84%, the second and third groups – by 80%, and all three groups had the same microflora in only 12%.

Conclusions. Boys died by 2.5 times more often from neonatal sepsis. In 44-50% of cases, the body weight of children was less than 1000 g. Children were born with an average gestational age of 30 weeks by women whose average age was 31 years. The presence of productive inflammation in the subependymal zone is not a significant factor in the genesis of intraventricular hemorrhage with neonatal sepsis. The same applies to DIC syndrome, which in neonatal sepsis is only one of many, but not the leading risk factor for the development of intraventricular hemorrhage. However, in case of hemorrhages in the adrenal glands, lungs, liver, stomach and intestinal wall in neonatal sepsis, DIC syndrome plays a statistically significant role, although with different degrees of expression. In neonatal sepsis, certain monocultures of microorganisms and their associations may to some extent affect the presence of individual hemorrhagic complications and DIC syndrome. Although, in order to completely confirm these conclusions, further deeper research is needed. Hemorrhagic complications in neonatal sepsis are essential to child survival.

Keywords: neonatal sepsis, brain ventricular hemorrhages, Disseminated Intravascular Coagulation syndrome, microorganisms

Введение

Несмотря на несомненные достижения в изучении сепсиса, данная патология до сих пор остается противоречивой как в диагностике и лечении больных, так и во взглядах на эту проблему клиницистов и морфологов. Определений сепсиса много. Вот одно из них: «Сепсис – инфекционное заболевание нециклического типа, возникающее в условиях нарушенной реактивности организма при проникновении из местного очага инфекции в кровеносное русло различных микроорганизмов и их токсинов.» (В.С. Пауков, 2015).

Еще сложнее все становится, если мы рассматриваем сепсис новорожденных. От сепсиса по разным источникам умирает от 4 до 15% всех детей, скончавшихся в неонатальный период, а если присоединяется септический шок, то до 60%. Выделяют врожденный ранний сепсис, когда клинические симптомы появляются в первые трое суток и врожденный поздний сепсис, проявляющийся клинически после четвертого дня после родов [5]. Имеется понятие неонатальный сепсис (НС) это сепсис у ребенка первых 28 дней жизни. Для неонатального сепсиса характерен геморрагический синдром, который встречается от 0,5 до 16% новорожденных и не только при сепсисе, но и при других состояниях: тромбоцитопатиях, тромбоцитопенических пурпурах, коагулопатиях и сосудистых нарушениях.

Проявления кровоточивости бывают следующих типов: 1) гематомный в виде кровоизлияний в ткани и суставы; 2) петехиально-пятнистый (синячковый); 3) смешанный синячково-гематомный; 4) васкулитно-пурпурный с кровоизлияниями в виде сыпи или эритемы; 5) ангиоматозный – это геморрагии, обусловленные локальной сосудистой патологией [2]. Эти состояния могут сочетаться и с сепсисом. Но до настоящего времени остается непонятным, почему при одних и тех же показателях срока беременности, роста и веса ребенка, степени тяжести НС у одного новорожденного развивается тяжелый ДВС-синдром, а у другого нет его клинических проявлений. Нет так же и ясного понимания в вопросе роли отдельных видов микроорганизмов в развитии и прогрессировании геморрагий при НС.

Методика

Проведено сплошное, нерандомизированное, сравнительное, ретроспективное изучение 89 протоколов вскрытий за 2012-2018 гг. новорожденных детей с патологоанатомическим диагнозом сепсис исследовавшихся в отделении детской патологии ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии» г. Смоленск. Критериями включения участников исследования в сравниваемые группы являлось наличие или отсутствие геморрагических проявлений разного типа, связанных с определенной патологией у детей. На основании полученных данных были выделены 3 группы: 1-я группа – дети только с проявлениями сепсиса и без клинически значимых геморрагических проявлений; 2-я группа – дети с проявлениями сепсиса и единичными локализованными, но клинически значимыми геморрагическими проявлениями и без клиничко-лабораторных и морфологических данных за ДВС-синдром; 3-я группа – дети с проявлениями сепсиса и клиничко-лабораторными и морфологическими данными за ДВС-синдром.

Объем выборки был обусловлен научными соображениями и критериями включения в исследование. Полученные результаты анализировали при помощи программы StatSoft Statistica v 10. Оценивали нормальность распределения показателей в группах по критерию Шапиро-Уилка (при $n < 50$). Если во всех группах было нормальное распределение, то оценивали статистическую значимость различий показателей, сравнивая рассчитанное значение F-критерия Фишера и определяя уровень значимости «р» с помощью статистической программы. Если сравнивали показатели, распределение которых отличалось от нормального, то применяли критерий Краскела-Уоллиса, так же определяя уровень значимости «р» с помощью статистической программы. Если обнаруживались различия по последнему критерию, то для попарного сравнения групп применяли критерий Манна-Уитни, который более точно выявляет имеющиеся тенденции.

Цель исследования – показать особенности геморрагических проявлений при неонатальном сепсисе.

Результаты исследования и их обсуждение

Первая группа включала 26 новорожденных (73,01% мальчиков и 26,99% девочек). Вторая группа включала 27 новорожденных (70,37% мальчиков и 29,63% девочек). Третья группа включала 36 новорожденных (66,67% мальчиков и 33,33% девочек). Количество умерших мальчиков в группах превышало более чем в 2 раза число девочек. Если не брать сепсис, то в популяции среди новорожденных от разных причин мальчики умирают в 1,12 раза чаще девочек. Это объясняют множество теорий. Например, теория дисбаланса генов (Gunter, 1923; Huxley, 1924; Schirmer, 1929) и ряд других теорий, среди которых сложно выделить доминирующую. Возможно, при наличии сепсиса все имеющиеся патологические изменения в организме у ребенка значительно усиливаются. И вероятно, развитие этих нарушений в качественном и количественном отношении происходит более интенсивно мужском организме для сохранения в популяции более жизнеспособных особей после контакта со внешней средой. Это в какой-то степени объясняет более высокую летальность мальчиков. Хотя это всего лишь предположение. На течение неонатального сепсиса оказывает влияние и другая патология, имеющаяся у новорожденных, например, врожденные пороки развития (табл. 1).

Во всех трех группах среди пороков развития не было фаворитов. Отмечались пороки сердца, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, опорно-двигательной системы и т.д. Во второй группе имел место синдром Дауна, в третьей группе – синдром Шерешевского-Тернера. Из другой патологии – в первой группе было 2 случая диабетической фетопатии, в третьей группе – 1 случай диабетической фетопатии. Естественно, что вся вышеуказанная патология существенно утяжеляет течение сепсиса, но её разнородность при учете ещё и ряда других факторов делает сложным их анализ относительно прогноза развития НС.

Таблица 1. Клинически значимые врожденные пороки развития

Пороки развития	1-я группа абс./%	2-я группа абс./%	3-я группа абс./%
Врожденные пороки развития(изолированные)	2/7,7%	2/7,4%	1/2,8%
Врожденные пороки развития(системные)	2/7,7%	–	1/2,8%
Врожденные пороки развития(множественные)	2/7,7%	2/7,4%	2/5,6%

Примечание: абс./% – абсолютные цифры/проценты

Вероятно, более существенными в этом плане являются представленные в табл. 2 основные показатели массы и срока жизни детей, а также срок беременности и возраст их матерей.

Таблица 2. Показатели массы и срока жизни детей, а также срок беременности и возраст их матерей

Показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Дети с массой тела при рождении от 2500 до 1501 гр. (%)	15,4%	22,2%	13,9%
Дети с массой тела при рождении от 1500 до 1001 гр. (%)	3,8%	25,9%	27,8%
Дети с массой тела при рождении менее 1000 гр. (%)	50,0%	44,4%	44,5%
Средняя масса тела детей (грамм)	1446,54 ±230,09	1335,56 ±141,09	1997,08 ±264,02
Средний срок жизни детей (суток)	16,7±3,53	8,98±2,15	5,3±0,96
Возраст матерей (лет)	31,4±0,89	31,29±0,83	31,8±0,97
Средний срок беременности (недель)	29,69±0,89	28,01±0,82	30,06±0,86

Примечание: М – среднее значение показателя, m – стандартное отклонение среднего значения показателя

Из таблицы видно, что во всех 3-х группах отмечается преобладание детей с массой тела менее 1000 г. (50,0%, 44,4% и 44,5%). Это соответствует и данным литературы [12], где указывается, что частота развития сепсиса у доношенных новорожденных составляет около 0,1%. Однако при массе тела менее 1000гр. она увеличивается уже до 35%, а если вес ребенка менее 750 гр. – до 50%. Во всех трех группах (табл.2) средний возраст женщин составил 31 год и срок беременности в трех группах незначительно колебался около 30 недель, при этом различия по статистическим критериям были не значимы. Принимая во внимание эти факты с большим количеством оговорок можно сделать предположение, что вероятно для развития СН в организме беременной женщины этого возрастного периода и при этом сроке беременности создаются наиболее благоприятные условия для возможного начала развития септического процесса у ребенка, конечно при наличии еще ряда способствующих этому факторов.

При анализе данных по среднему сроку жизни детей с НС (табл. 2) выявлены статистически значимые различия ($p < 0,01$) между первой и третьей группами (16,7±3,53 и 5,3±0,96 суток соответственно). Данный факт вероятнее всего свидетельствует о том, что наличие ДВС-синдрома (3-я группа) имеет существенное отрицательное значение для выживаемости детей с НС. И, следовательно, необходимо активно проводить лечебные мероприятия для как для его профилактики, так и лечения. Сделать это будет непросто, т.к. даже у доношенного новорожденного без какой-либо патологии уже к концу второго дня количество протромбина и фактора VII снижается до 10% от нормы. Потом количество этих веществ начинает постепенно увеличиваться и к восьмому дню составляет до 65% от нормы. При этом у недоношенных детей колебания фактора VII и протромбина более выражены из-за недостаточного использования уже имеющегося протромбина. Временами отмечается и кратковременное усиление фибринолиза. У новорожденных давно описаны разные виды кровотечений и кровоизлияний, в которых существенную роль играют нарушения, связанные с витамином К необходимого для образования фактора VII и протромбина в печени, которая у недоношенных является функционально незрелой. У новорожденных при нормальном времени свертывания цельной крови происходит увеличение протромбинового времени, что связано не столько с недостатком протромбина, сколько с нехваткой V и VII факторов свертывания.

Относительно показателей средней массы тела детей (табл. 2) выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) между второй и третьей группами с учетом того, что масса тела детей в третьей группе (ДВС-синдром) была выше. Масса новорожденного в определенной степени отражает степень зрелости его различных систем, в т.ч. и системы гемостаза, которая в зависимости от своих параметров и вида патологии, реализует определенные клинические проявления у ребенка.

Однако само появление ДВС-синдрома и его тип в значительной степени зависят и от различных клинических условий у конкретного новорожденного [11]. Нередкое развитие ДВС-синдрома у

новорожденных с различными видами патологии, в т.ч. и с сепсисом, связано с множеством факторов: печень у них не может быстро увеличить синтез антикоагулянтов и прокоагулянтов, уровень которых изначально низкий; способность макрофагов элиминировать промежуточные продукты, образующиеся в процессе свертывания крови крайне низкая; имеется тенденция к повышенной агрегации тромбоцитов, увеличению проницаемости стенки сосудов и т.д. При этом надо учитывать, что и сама стадийность ДВС-синдрома может быть нарушена. Ряд исследователей [4], считают, что часто ДВС-синдром у новорожденных протекает со скудным количеством симптомов или даже клинически бессимптомно, и только уже на вскрытии находят тромбы из фибрина. Д.О. Иванов (1996) считает, что НС в 100% сопровождается ДВС-синдромом, который лишь в 50% сопровождается геморрагическим синдромом, но зато всегда проявляется в виде полиорганной недостаточности разной степени выраженности. Возможно поэтому существует понятие «ДВС крови без ДВС-синдрома». Однако это неоднозначный вопрос, т.к. даже морфологически нередко очень сложно доказать наличие ДВС-синдрома без достаточных клинических и лабораторных данных и наоборот. А полиорганная недостаточность может быть разного генеза.

Выделяют два варианта сепсиса новорожденных: гипоэргический и гиперэргический с соответствующими им двумя отличающимися типами ДВС-синдрома: декомпенсированным и сверхкомпенсированным. При первом отмечается коагулопатия потребления без видимой стадии гиперкоагуляции. При сверхкомпенсированном типе ДВС-синдрома отмечаются колебательные изменения гемостазиологических параметров с преобладанием гиперкоагуляции [8]. Клинически значимые геморрагические проявления во 2-й и 3-ей группах новорожденных отражены в табл. 3.

Таблица 3. Геморрагические проявления при неонатальном сепсисе

Патологический процесс	2-я группа (абс./%)	3-я группа (абс./%)	Сила связи и уровень значимости
Субарахноидальное кровоизлияние	2/7,4%	4/11,1%	несущественная (0,062); $p>0,05$
ВЖК в одном из желудочков мозга	2/7,4%	3/8,3%	несущественная (0,017); $p>0,05$
ВЖК двух и более желудочков и/или вещества мозга)	17/62,9%	23/63,9%	несущественная (0,015); $p>0,05$
Кровоизлияния в надпочечники	2/7,4%	17/47,2%	относит. сильная (0,429); $p<0,05$;
Кровоизлияния в ткань легких	1/3,7%	20/55,6%	относит. сильная (0,539); $p<0,05$
Кровоизлияния в ткань и под капсулу печени	1/3,7%	11/30,6%	средняя (0,325); $p<0,05$
Кровоизлияния в стенку желудка и/или кишечника	1/3,7%	9/25%	средняя (0,288); $p<0,05$
Кровоизлияния в строму и паренхиму почек	-	5/13,9%	-
Кровоизлияния в кожные покровы	1/3,7%	6/16,7%	слабая (0,200); $p>0,05$
Кровоизлияния в миокард и под эпикард	-	2/5,6%	-

Примечание: абс./% – абсолютные цифры/проценты; ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния; p – уровень значимости статистических различий показателей между группами

Наиболее частыми геморрагическими проявлениями являлись двусторонние внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК). Их количество во 2-й и 3-ей группах составило 62,9% и 63,9% соответственно. Возможно, это обусловлено тем, что в данных группах дети с массой тела менее 1500 г. и менее 1000 гр. суммарно составили 70,3% и 72,3% соответственно. У детей с низкой массой тела помимо других факторов, как правило, отсутствует ауторегуляция мозгового кровотока. При сравнении 2-й и 3-ей групп по ВЖК получены статистически незначимые различия ($p>0,05$), что свидетельствует о более значительной роли других факторов, чем наличие ДВС-синдрома в генезе ВЖК. Об этом говорят и данные литературных источников, где ВЖК рассматривается как многофакторное явление. Помимо сепсиса и низкой массы тела к факторам риска ВЖК относят: затяжные роды, открытый артериальный проток, пневмоторакс, колебания количества газов в крови, нестабильность артериального давления, тяжелый респираторный дистресс-синдром, чрезмерно быструю инфузию NaHCO_3 , отсутствие синхронности с работой респиратора, частые аспирации из трахеи и т.д. [9].

По литературным данным наиболее частая причина ВЖК у детей с низкой и экстремально низкой массой тела это кровоизлияние под эпандиму желудочков мозга. Но источником ВЖК могут быть и разрывы вен, и сосудистые сплетения желудочков, и разрыв аневризм, и другие причины. При этом чем меньше гестационный возраст и масса тела ребенка, тем чаще встречаются ВЖК. Так при массе от 2500 до 2999 гр. ВЖК отмечались в 1,8%, а при массе от 1000 до 1499 г. – уже в 24,6%. Что касается сроков, то ВЖК обнаруживали у 16% детей, умерших в 1-е сутки, на 2-е сутки

у 21,8%, при смерти на 3-и сутки у 20%, на 4-е сутки у 17,4% новорожденных, на 5-е сутки у 14,2%, на 6-е сутки у 6,2% детей [3]. Но надо не забывать, что ВЖК, это часто не одномоментный процесс. Иногда кровотечение может растягиваться на несколько суток, то останавливаясь, во возобновляясь снова. Причем, регуляция самой системы гемостаза у новорожденных во многом обусловлена наследственностью, что подтверждается данными исследования выживших детей, которые в период новорожденности перенесли ВЖК. У этих детей в течение всего периода детства сохранялись проявления геморрагического синдрома, которые отмечались у них почти в 3 раза чаще, чем в основной популяции детского населения, особенно кровоизлияния в кожу (69%) и кровотечения из носа (41%) [6]. Но ДВС-синдром уже по-разному реализует свой потенциал в отдельных органах.

Из таблицы 3 видно, что ДВС-синдром при НС играет статистически значимую ($p < 0,05$) роль разной степени интенсивности в генезе кровоизлияний в надпочечники, легкие, печень, стенку желудка и кишечника. НС в разной степени затрагивает большинство органов и систем организма. Наиболее выраженные морфологические проявления и осложнения неонатального сепсиса представлены в таблице 4.

Таблица 4. Морфологические проявления и осложнения неонатального сепсиса

Патологический процесс	1-я группа (абс./%)	2-я группа (абс./%)	3-я группа (абс./%)
Межуточный серозный гепатит	22/84,6%	27/100 %	32/88,9%
Продуктивный субэпендимарный энцефалит	18/69,2%	24/88,9 %	29/80,6%
Продуктивный менингоэнцефалит	3/11,5 %	2/7,4 %	2/5,6 %
Гнойный менингит	–	1/3,7 %	–
Двусторонняя распространенная серозно-десквамативная пневмония с интерстициальным компонентом	13/50,0 %	15/55,6%	19/52,8 %
Двусторонняя очаговая серозно-гнойная пневмония с интерстициальным компонентом	12/46,2%	10/37,03%	16/44,4 %
Серозно-геморрагический энтероколит	2/7,7%	2/7,4 %	2/5,6 %
Язвенно-некротический энтероколит	7/26,9%	7/25,9 %	5/13,9%
Адреналит	1/3,8%	2/7,4 %	1/2,8 %
Панкреатит	–	1/3,7 %	–
Эзофагит	–	1/3,7 %	–
Васкулиты сосудов пупочного кольца	1/3,8%	8/29,6 %	1/2,8 %
Вентрикулит	1/3,8%	–	–
Орхоэпидидимит	1/3,8%	–	–
Нефрит	2/7,7%	3/11,1 %	–
Очаговый межуточный миокардит	1/3,8%	1/3,7 %	1/2,8 %
Панкреатит	–	1/3,7 %	–
Респираторный дистресс-синдром новорождённых	1/3,84%	4/14,8%	5/13,9%
Гнойный плеврит	1/3,84%	1/3,7%	1/2,8%
Перитонит	2/7,7%	2/7,4%	2/5,6%
Пневмоторакс	1/3,84%	4/14,8%	5/13,9%
Внутренняя гидроцефалия	1/3,84%	1/3,7%	–
Бронхолегочная дисплазия	2/7,7%	–	–

Примечание: абс. / % - абсолютные цифры/проценты

При этом следует учитывать, что данная патология зафиксирована лишь на момент смерти ребенка и недостаточно отражает все изменения, протекавшие в организме ребенка на протяжении всего заболевания. Есть и еще один существенный фактор это лечебный патоморфоз, который особенно в условиях интенсивной терапии сепсиса может кардинально менять клинику, морфологию и прогноз заболевания. При анализе табл. 4 видно, что суммарно преобладают поражения центральной нервной системы, за которыми следует патология легких и печени. При этом на первый взгляд можно предположить, что воспалительные заболевания цнс (продуктивный энцефалит) в табл. 4 как будто коррелируют с количеством ВЖК по группам в табл. 3. Но при расчетах установлено, что различия между всеми группами статистически незначимые ($p > 0,05$). И это косвенно подтверждается наличием достаточно большого количества (80,7%) воспалительных заболеваний цнс в 1-й группе, в которой ВЖК не наблюдались. Из этого можно сделать вывод, что в генезе ВЖК продуктивный субэпендимарный энцефалит и менингоэнцефалит не имеют

существенного значения. Это подтверждают и литературные данные, согласно которых разрыв недостаточно зрелых капилляров (и не только их) первичной капиллярной сети с последующим кровоизлиянием в зародышевый матрикс может произойти из-за многих факторов [9]. Из представленных данных (табл. 4) видно, что количество осложнений неонатального сепсиса относительно небольшое. Скорее всего это обусловлено тем, что сам по себе НС это тяжелое заболевание, проявления которого затрагивают большинство органов и только некоторые дети доживают еще и до тяжелых осложнений.

Анализ данных специальной литературы и результаты исследований говорят о том, что пока мы не можем стопроцентно прогнозировать развитие самого НС и конкретных его осложнений, в т.ч. геморрагических. Для этого необходимы абсолютно четкие цифровые клинические и морфологические критерии, которых пока нет. Однако, можно предполагать, что экспериментальные исследования и выполнение клинко-патологоанатомических сопоставлений с междисциплинарным подходом, в том числе с микробиологией, сделает решение этого вопроса более близким. В табл. 5 представлены микроорганизмы, выделенные на момент патологоанатомического вскрытия от новорожденных с НС.

Таблица 5. Выделенные микроорганизмы от новорожденных с неонатальным сепсисом

Микроорганизм или ассоциация микроорганизмов	1-я группа (абс./%)	2-я группа (абс./%)	3-я группа (абс./%)
Enterococcus spp.	1/6,25%	3/21,4%	3/14,3%
- в т.ч. Enterococcus gallinarum			1/4,7%
- в т.ч. Enterococcus faecium	1/6,25%	2/14,3%	2/9,6%
Streptococcus spp.		1/7,1%	2/9,5%
- в т.ч. Streptococcus agalactiae		1/7,1%	
- в т.ч. Streptococcus viridans			1/4,7%
3. Staphylococcus spp.		4/28,6%	5/23,8%
- в т.ч. Staphylococcus haemolyticus		1/7,1%	
- в т.ч. Staphylococcus aureus		2/14,3%	2/9,5%
- в т.ч. Staphylococcus epidermidis			3/14,3%
- в т.ч. Staphylococcus saprophyticus		1/7,1%	
Pseudomonas aeruginosa	1/6,25%	1/7,1%	2/9,5%
Klebsiella pneumoniae	2/12,5%	1/7,1%	3/14,3%
Escherichia coli			2/9,5%
Candida albicans			1/4,7%
Ассоциации микроорганизмов			
Staphylococcus faecalis±Stenotrophomonas maltophilia	1/6,25%		
Staphylococcus faecalis±Staphylococcus epidermidis			1/4,7%
Staphylococcus faecalis±Streptococcus spp.	1/6,25%		
Staphylococcus aureus±Escherichia coli	1/6,25%		
Staphylococcus aureus±Streptococcus spp.	1/6,25%		
Staphylococcus haemolyticus±Staphylococcus epidermidis	1/6,25%		
Acinetobacter baumannii±Enterobacter	1/6,25%		
Acinetobacter baumannii±Enterococcus spp.		1/7,1%	
Klebsiella pneumoniae±Escherichia coli	2/12,5%		1/4,7%
Klebsiella pneumoniae±Enterococcus spp.		2/14,3%	1/4,7%
Klebsiella pneumoniae±Enterococcus faecium			1/4,7%
Klebsiella pneumoniae±Streptococcus spp.	2/12,5%	1/7,1%	
Klebsiella pneumoniae±Acinetobacter baumannii	2/12,5%	1/7,1%	
Klebsiella pneumoniae±Acinetobacter baumannii±Enterococcus faecium	1/6,25%		

Примечание: абс./% – абсолютные цифры/проценты

Аутопсию старались производить в день смерти новорожденного. Однако при анализе обнаруженных микроорганизмов надо не забывать, что большинство детей получали определенное время антибиотиков. Хотя в связи с лекарственной устойчивостью вероятно смена микрофлоры происходит уже не так быстро, о чем косвенно свидетельствуют еще и летальные

исходы новорожденных. Так по данным [1] в г. Смоленске нозокомиальные штаммы семейства Enterobacteriaceae в 72,8% имели ассоциированную и множественную резистентность к цефалоспорином, фторхинолонам, гентамицину, амикацину. И у 52,4% штаммов *Klebsiella pneumoniae* имелись β -лактамазы, одна молекула которой может инактивировать множество молекул антибиотиков. Если взять неферментирующие микроорганизмы (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*), то у 24,5% штаммов была снижена чувствительность к карбапенемам. В 1-й группе (табл. 5) микроорганизмы были выделены у новорожденных в 65,4% случаев, во 2-й группе – в 62,9 %, в 3-ей группе – в 61,1% случаев. Во всех группах качественный состав микроорганизмов был относительно разнороден. Так в 1-й группе в монокультурах лидировала представитель семейства Enterobacteriaceae – *Klebsiella pneumoniae*, а стафилококки с стрептококки не были выделены. Но в этой группе преобладали именно ассоциации (68,8%), в которых боролись за доминирование дуэт уже упомянутой, ферментирующей *Klebsiella pneumoniae* с неферментирующим *Acinetobacter baumannii* и ассоциации с участием стафилококков. Во 2-й группе ассоциаций было 35,6%, а преобладали монокультуры грамположительных аэробных кокков родов *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*. В 3-й группе ассоциаций микроорганизмов уже же было в два раза меньше (18,8%) по сравнению со 2-й группой и в три раза меньше по сравнению с 3-й группой. В ней главенствовали монокультуры. В 3-ей группе количество грамположительных кокков с учетом их ассоциаций составило 52,3%, что незначительно превышает количество грамотрицательных монокультур (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* и др.) и их ассоциаций. Ряд микроорганизмов – *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis* вообще встречались только в ассоциациях. По качественному составу монокультур и ассоциаций микроорганизмов 1-я и 2-я группы отличались на 80%, 1-я и 3-я группы различались на 84%, 2-я и 3-я группы – на 80%. Все три группы лишь в 12% имели одинаковую микрофлору. Исходя из этого и с учетом того, что основным критерием выделения трех групп в данном исследовании было отсутствие или наличие геморрагий можно высказать предположение, что возможно определенное качественное разнообразие микроорганизмов и их ассоциаций в группах в какой-то степени могло повлиять на само наличие и тип геморрагических осложнений. Это может быть связано не только с конкретным типом микроорганизма, но возможно эти свойства распространяются и на целые отдельные семейства реализуясь через ряд промежуточных состояний, например, септический шок. Косвенно это положение подтверждается данными литературы [7], где указывается, что НС в 35-40% вызывается грамотрицательной микрофлорой. При этом сам септический шок, для которого характерно развитие ДВС-синдрома, в 80-85% у новорожденных отмечается при сепсисе, обусловленном грамотрицательными бактериями. Это же подтверждают и другие исследования, а именно при раннем сепсисе новорожденных в крови наиболее часто обнаруживались: кишечная палочка в 53,3%, клебсиелла в 16,6%, которые являются грамотрицательными микроорганизмами. При позднем НС также высевались кишечная палочка в 50% и клебсиелла в 30%, а коагулаза-отрицательный стафилококк лишь в 15% [10], т.е. при том и другом вариантах грамотрицательная флора преобладала. Хотя для подтверждения взаимосвязи конкретно каждого микроорганизма и особенно целого их семейства с определенными геморрагическими проявлениями при НС нужны дальнейшие углубленные исследования.

Заключение

Дети, умершие от НС на 69,7% были представлены лицами мужского пола. В 44-50% случаев масса тела детей составляла менее 1000 г. Дети рождались при среднем сроке беременности 30 недель у женщин средний возраст которых был 31 год. В генезе ВЖК при НС наличие продуктивного воспаления в субэпидимарной зоне не является значимым фактором. Это же касается и ДВС-синдрома, который при НС является лишь одним из многих, но не главенствующим фактором риска развития ВЖК. Однако при НС при кровоизлияниях в надпочечники, легкие, печень, стенку желудка и кишечника ДВС-синдром играет статистически значимую роль, хотя и разной степени выраженности.

При НС определенные монокультуры микроорганизмов и их ассоциации возможно в какой-то степени могут влиять на само наличие и степень выраженности отдельных геморрагических осложнений и ДВС-синдрома. Скорее всего, эти свойства микроорганизмов реализуются, в том числе и через ряд промежуточных патологических состояний, например, септический шок. Хотя для абсолютного подтверждения этих выводов нужны дальнейшие углубленные исследования.

Геморрагические осложнения при НС имеют существенное значение для выживаемости детей и, следовательно, лечебные мероприятия необходимо активно проводить для их профилактики, а уже при наличии геморрагий уделять им значительное внимание. Очевидно, что все причины

геморрагий у новорожденных с сепсисом очень сложно выявить, но искать пути к их выяснению необходимо. Возможно, этому в определенной степени помогут приведенные выше данные.

Литература (references)

1. Азовскова О.В., Федосов Е.А. Микробиологические особенности летальных пневмоний в Смоленске // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т.16, №1. – С. 57-62. [Azovskova O.V., Fedosov E.A. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2017. – V.16, N1. – P. 57-62. (in Russian)]
2. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. – М.: Медицина, 1988. – 528с. [Barkagan Z.S. *Gemorragicheskie zabolevaniya i sindromy*. Hemorrhagic diseases and syndromes. – Moscow: Medicine, 1988. – 528 p. (in Russian)]
3. Власюк В.В. Клинико-морфологическая классификация внутрижелудочковых кровоизлияний в мозг // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т.6, №12. – С. 48-52. [Vlasjuk V.V. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. Questions of modern Pediatrics. – 2013. – V.6, N12. – P. 48-52. (in Russian)]
4. Волчанский Е.И., Моргунова М.А. Геморрагические синдромы у новорожденных // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2007. – Т.23, №3. – С. 9-14. [Volchanskij E.I., Morgunova M.A. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. Bulletin of Volgograd state medical University. – 2007. – V.23, N3. – P. 9-14. (in Russian)]
5. Дегтярева М.В., Самсыгина Г.А., Шабалов Н.П. и др. Сепсис у новорожденных и детей раннего возраста // Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / Под ред. Б.Р. Гельфанда. – М.: Медицинское информационное агентство, 2017. – С. 294-322. [Degtjareva M.V., Samsygina G.A., Shabalov N.P. i dr. / *Sepsis: klassifikacija, kliniko-diagnosticheskaja koncepcija i lechenie / Pod red. B.R. Gelfanda*. Sepsis: classification, clinical and diagnostic concept and treatment / Ed. B.R. Gelfand – Moscow: Medical information Agency, 2017. – P. 294-322. (in Russian)]
6. Пшеничная К.И., Чистякова В.Ю. Клинические проявления геморрагического синдрома у детей, перенесших внутричерепные кровоизлияния в периоде новорожденности // Педиатрия. – 2007. – Т.86, №1. – С. 52-56. [Pshenichnaja K.I., Chistjakova V.Ju. *Pediatrija*. Pediatrics. – 2007. – V.86, N1. – P. 52-56. (in Russian)]
7. Самсыгина Г.А. Сепсис и септический шок у новорожденных детей // Педиатрия. – 2009. – №1. – С.120-127. [Samsygina G.A. *Pediatrija*. Pediatrics. – 2009. – №1. – P. 120-127. (in Russian)]
8. Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Петренко Ю.В. Опыт построения гипотезы // Детская медицина Северо-Запада. – 2012. – Т.3, №3. – С. 37-45. [Shabalov N.P., Ivanov D.O., Petrenko Ju.V. *Detskaja medicina Severo-Zapada*. Children's medicine of the North-West. – 2012. – V.3, N3. – P. 37-45. (in Russian)]
9. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease // *Pediatric Research*. – 2010. – V.67, N1. – P. 1-8.
10. Hematyar M., Najibpour R., Bayesh S. et al. Assessing the Role of Clinical Manifestations and Laboratory Findings in Neonatal Sepsis // *Archives of Pediatric Infectious Diseases*. – 2017. – V.1, N5. – P. 2-4.
11. Ivanov D., Shabalov N., Petrenko Y. et al. The specific characteristics of DIC syndrome vary with different clinical settings in the newborn. // *Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. – 2014. – V.27, N11. – P. 1088-1092.
12. Kaufman D., Fairchild K. D. Clinical Microbiology of Bacterial and Fungal Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Infants // *Clinical microbiology reviews*. – 2004. – V.17, N3. – P. 638-680.

Информация об авторах

Дмитриев Игорь Владимирович – кандидат медицинских наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией Смоленского областного института патологии. E-mail: igdm63@yandex.ru

Доросевич Александр Евдокимович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии Смоленского государственного медицинского университета; Директор Смоленского областного института патологии. E-mail: oguzsoip@yandex.ru

ОБЗОРЫ

УДК 616.12-009.7

14.01.05 Кардиология

DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.25

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОГЕННЫХ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

© Бонь Е.И.

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

Цель. Анализ и обобщение данных литературы об особенностях психогенных нарушений сердечно-сосудистой системы.

Методика. Сбор, систематизация и анализ современных данных научной литературы и результатов исследований по соответствующей проблеме из базы данных PubMed.

Результаты. Нарушения сердечно-сосудистой системы занимают одно из ведущих мест в клинике функциональных расстройств внутренних органов. Так называемый кардионевроз, представляющий собой психосоматическую патологию, возникающую на фоне сбоев в работе сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной систем и характеризующаяся снижением резистентности организма к физическим нагрузкам и стрессовым ситуациям под влиянием внешних факторов, является одним из наиболее распространённых психосоматических заболеваний.

Заключение. Правильная оценка психоэмоциональных факторов с учетом структуры личности пациента является основой для адекватной диагностики и коррекции сердечно-сосудистых заболеваний, а также предупреждения осложнений и повторных госпитализаций.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, кардионевроз, кардиофобия

PECULIARITIES OF PSYCHOGENIC DISORDERS OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

Bon L.I.

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

Objective. Analysis and synthesis of data on the characteristics of psychogenic disorders of the cardiovascular system.

Methods. Collection, systematization and analysis of modern scientific literature data and research results on the relevant problem from the PubMed database.

Results. Violation of the cardiovascular system occurs mainly due to functional disorders of the internal organs. The so-called cardioneurosis, which is a psychosomatic pathology necessary for working at the level of the cardiovascular, respiratory, nervous systems and causing a decrease in the body's resistance to physical activity and stressful situations, due to the influence of factors that are one of the most common psychosomatic diseases.

Conclusion. Correct assessment of psychoemotional factors, taking into account the personality structure of patients, leads to adequate diagnosis and correction of cardiovascular diseases, as well as warnings about disorders and repeated hospitalizations.

Keywords: cardiovascular system, cardioneurosis, cardiophobia

Введение

Нарушения сердечно-сосудистой системы занимают одно из ведущих мест в клинике функциональных расстройств внутренних органов. Так называемый кардионевроз,

представляющий собой психосоматическую патологию, возникающую на фоне сбоев в работе сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной систем и характеризующаяся снижением резистентности организма к физическим нагрузкам и стрессовым ситуациям под влиянием внешних факторов, является одним из наиболее распространенных психосоматических заболеваний [1, 11].

Практически у всех пациентов с периодически возникающими болезненными ощущениями в прекардиальной области развивается и нередко закрепляется более или менее выраженный страх смерти от остановки или разрыва сердца, инфаркта миокарда или недостаточности кровообращения (особенно в связи с приступом психогенной бради- или тахикардии либо появлением экстрасистолии). Именно страх смерти, типичный для вазомоторных расстройств при повышении тонуса симпатико-адреналовой системы, оказывается основным симптомом в клинике кардионеврозов. Ситуация, когда страх отражается на функции сердца, а нарушения функции последнего вызывают страх смерти, представляет собой доказательство связи между висцеральными и психическими проявлениями. Чувство кардиального дискомфорта, свидетельствующее об изменении функционального состояния коры головного мозга, порождает мысли о тяжелом заболевании сердца и страх смерти [22]. Этот порочный круг, поддерживаемый ипохондрической фиксацией на изменившемся характере interoцептивных восприятий, способствует возникновению уверенности в наличии ишемической болезни сердца, миокардита или других заболеваний сердечно-сосудистой системы [17].

Кардиоваскулярная дисфункция и кардиофобия формируются обычно как следствие невротического срыва в результате тяжелой жизненной ситуации и трудностей адаптации. Причиной такого срыва оказываются, как правило, конфликтные ситуации в семье или на работе, утрата близкого человека или похороны умершего от инфаркта миокарда, различные трудно разрешимые или практически неразрешимые обстоятельства. Большое значение в возникновении острых кардиалгических приступов психогенного происхождения приобретают при этом физические перегрузки, интоксикации, перенесенные операции, соматические или инфекционные заболевания, а также длительные переживания, связанные с болезнью [14]. Истощение и функциональная недостаточность центральной нервной системы как основа кардионевроза позволяют рассматривать состояние подобных пациентов в рамках пограничной области между нормой и психопатологией, что не исключает, однако, возможности развития кардиофобии [4, 5, 11].

Цель исследования – анализ и обобщение данных литературы об особенностях психогенных нарушений сердечно-сосудистой системы.

Кардиалгии

Болезненные ощущения в левой половине грудной клетки в клинике кардионеврозов и циклотимных состояний практически идентичны. Эти ощущения, возникающие на фоне депрессивного или тревожно-депрессивного аффекта, могут быть длительными, почти постоянными (в течение многих дней или даже месяцев), мгновенными (связанными, например, с единичными экстрасистолами) или приступообразными (продолжительностью от 15-30 мин. до 2-3 ч. и более). Частота таких приступов колеблется от 1-5 в день до 1-2 в год. Локализация и характер испытываемых пациентами неприятных ощущений чрезвычайно разнообразны: практически непрерывная, иногда пульсирующая боль с кожной гиперестезией в области верхушки сердца или левого соска; тупое давление, тяжесть, стеснение, покалывание, сжатие в прекардиальной области или книзу и кнаружи от сердечного толчка, острое сжимание, сдавливание, напряженность, жжение в области сердца, левого подреберья и даже всей верхней части живота, распирающие или, наоборот, «пустота» в грудной клетке. Подобные ощущения могут распространяться по всей передней поверхности грудной клетки (захватывая нередко правую ее половину и «отдавая» в шею и лопатки), паравертебральную и поясничную области, верхние и даже нижние конечности. Иногда пациенты точно локализируют область кардиалгии, указывая пальцем основную болевую точку [1, 6, 7].

Боль в области сердца (тупая, глухая, давящая, ломящая, тянущая, ноющая, щиплющая, режущая, покалывающая или колющая) сопровождается нередко неприятными ощущениями и парестезиями в руках (больше слева) и ногах и других частях тела и, как правило, ощущением нехватки воздуха или даже удушья на высоте тревожно-ипохондрического состояния. Одним из важнейших компонентов клинической картины становится при этом чувство сжатия и преграды в груди. Нередкие жалобы на приступы боли за грудиной или в области сердца с иррадиацией в левое плечо и левую лопатку (при отрицательных эмоциях и, значительно реже, при физическом напряжении) действительно имитируют жалобы пациентов с хронической коронарной недостаточностью, особенно у лиц старше 40 лет [8, 9].

Типична чрезвычайная изменчивость остроты, интенсивности, локализации и распространенности болезненных ощущений, выраженная текучесть жалоб, неоднократно меняющихся на протяжении дня. Возможна и невротическая фиксация на определенном типе кардиалгии (например, только жжение или распирающее в прекардиальной области). Наиболее характерным фактором, определяющим в конечном счете психосоматический статус пациента, оказывается при этом «чувство сердца». Это тягостное ощущение оказывается одной из наиболее частых жалоб даже при отсутствии собственно болезненных ощущений. Одним из нередких механизмов формирования болезненных ощущений служит раздражение межреберных рецепторов при изменении частоты и типа дыхания, а также усиление работы сердца на высоте тревожно-депрессивного аффекта [1, 2].

Сердечно-сосудистые нарушения при невротических состояниях могут иметь маску практически любого заболевания сердечно-сосудистой системы и расцениваются часто как проявления ишемической болезни сердца, возвратного ревмокардита, инфекционно-аллергического миокардита или тиреотоксикоза. Атипичная боль в прекардиальной области или за грудиной требует исключения острых или хронических заболеваний органов грудной полости и в первую очередь рефлюкс-эзофагита, диффузного спазма или ахалазии пищевода. В отличие от истинной стенокардии кардиалгия возникает обычно в покое или утром, после пробуждения, а не во время физической нагрузки, чаще при перегревании (а не при переохлаждении), усиливается при форсированном дыхании, не сопровождается изменениями ЭКГ независимо от интенсивности и продолжительности болевого приступа и не купируется нитратами, но часто исчезает после легких физических упражнений [3, 11].

Психогенные расстройства сердечного ритма

Состояния страха смерти неизбежно сопровождают и разнообразные расстройства сердечного ритма. Любое нарушение привычного сердечного ритма вызывает страх смерти. Жалобы на приступы сердцебиений не только при физическом усилии и малейшем волнении, но и в покое – один из неперенных компонентов ипохондрических расстройств. Особенно характерны приступы сердцебиений по утрам (в момент пробуждения), при засыпании и нередко по ночам (в связи с бессонницей или поверхностным, прерывистым и тревожным сном), а также при неожиданности и испуге. Приступы пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии центрального происхождения встречаются преимущественно у вегетативно лабильных лиц астенического телосложения и провоцируются эмоциональным стрессом, физической нагрузкой и расстройствами пищеварения [20]. Пароксизмы синусовой и суправентрикулярной тахикардии рассматривают как возможные соматические проявления и эквиваленты депрессивной фазы циклотимии [11, 15].

Вместе с тем ощущение сердцебиений не всегда сопровождается какими-либо объективными изменениями ЭКГ и пульса, что объясняется патологическим восприятием и патологической интерпретацией нормальной сердечнососудистой деятельности. Согласно концепции центрального кардиосоматического сопряжения, активность сердечной мышцы в значительной мере отражает состояние всей скелетной мускулатуры, то есть сердечный ритм представляет собой наиболее наглядный показатель общей соматической активности.

Кардиалгии и приступы резкой тахикардии сопровождаются в ряде случаев ощущениями озноба, прилива крови к голове и шее или жара во всем теле, похолодания и онемения конечностей, невозможности полного вдоха и нехватки воздуха, принимая характер развернутого симпатико-адреналового криза [7].

О функциональном генезе жалоб пациентов свидетельствует, как правило, регистрация на ЭКГ дыхательной аритмии. Особые диагностические трудности представляют гетеротопные нарушения функции автоматизма (миграция водителя ритма, диссоциация с интерференцией, развитие узлового ритма или выскакивающих сокращений), а также преждевременные сокращения всего сердца или его отделов. Нарушения сердечного ритма, возникающие при отсутствии врожденных или приобретенных заболеваний миокарда и проводящей системы, так или иначе связаны чаще всего с изменением функционального состояния гипоталамической области, входящей в рецепторную дугу рефлексов, определяющих деятельность сердца [5].

Отсутствие каких-либо морфологических изменений миокарда и признаков сердечной декомпенсации, транзиторный (в соответствии с колебаниями аффективного статуса) характер аритмий без прогрессирующих органических изменений, известная стереотипность приступов, возникающих при определенных стрессовых ситуациях, а также корригирующее действие транквилизаторов и антидепрессантов свидетельствуют о функциональной природе этих пароксизмов [4, 5, 11].

Ишемическая болезнь сердца при неизменных коронарных сосудах

Болезненные ощущения в прекардиальной области при нормальных коронарных артериях возникают обычно на фоне явного переутомления и соматогенной астении у лиц не старше 40 лет (чаще у женщин). Они связаны преимущественно с эмоциональным, а не физическим напряжением и отличаются от классической стенокардии либо значительно большей продолжительностью приступа, либо более медленным, подчас постепенным нарастанием боли наряду с известной ее монотонностью. Эти приступы не столь перманентны, как при классической стенокардии, и могут рецидивировать в течение неопределенного промежутка времени, не утяжеляясь. Применение нитроглицерина не улучшает состояние или создает лишь впечатление неполного и непродолжительного эффекта. В отличие от классической стенокардии болевой синдром при нормальных коронарных артериях часто развивается уже по окончании физической нагрузки и может не сняться во время отдыха. Более того, болезненные ощущения в прекардиальной области появляются нередко после ночного сна, в момент пробуждения [13].

Отсутствие каких-либо патологических изменений на коронарограммах у пациентов с неприятными ощущениями в прекардиальной области служит, очевидно, одним из диагностических критериев, способствующих разграничению истинной и ложной стенокардии [1, 12].

Диффузные болезненные ощущения в грудной клетке или только в прекардиальной области при хронической гипервентиляции (на фоне постоянной аффективной напряженности и выраженной тревоги) могут объясняться, кроме того, спастическим сокращением межреберных мышц, а иногда и диафрагмы [10, 11].

Функциональные расстройства, возникающие в организме при гипервентиляции, способствуют развитию гипокемии, респираторного алкалоза и к нарушению деоксигенации гемоглобина. При острых стрессовых ситуациях и приступах стенокардии чаще встречается сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, что расценивают обычно как компенсаторный фактор, способствующий адаптации организма за счет увеличенного снабжения тканей кислородом. Выраженная гипервентиляция с формированием гипокемии и респираторного алкалоза способствует смещению кривой диссоциации оксигемоглобина не вправо, а влево, ухудшая тем самым условия транспорта кислорода в ткани. Коронарный кровоток при этом уменьшается либо за счет вазоконстрикции и повышения сопротивления венечных сосудов, либо в результате снижения системного артериального давления. Сама по себе гипервентиляция может оказаться, таким образом, одним из важнейших факторов развития острой коронарной недостаточности при нормальных венечных артериях. Решающее значение приобретает в связи с этим целенаправленное изучение обмена катехоламинов. Резким выбросом катехоламинов можно объяснить практически все клинические, электрокардиографические и биохимические нарушения при ангинозных приступах у пациентов с нормальными коронарными артериями. Повышение симпатического тонуса с избыточным выделением и накоплением катехоламинов в миокарде оказывает несомненное кардиотоксическое действие в результате усиленного потребления кислорода сердечной мышцей, нарушения утилизации глюкозы, появления или возрастания электрической нестабильности миокарда, увеличения внутримиекардиального давления при недостаточном расслаблении сердца в диастоле, ограничения при этом коронарного кровотока и спастического сокращения венечных сосудов. Многочисленные биохимические последствия эмоционального стресса, такие как увеличение концентрации циркулирующих катехоламинов, выделение серотонина, норадреналина или ацетилхолина, высвобождение в кровь полипептидных соединений типа вазопрессина или ангиотензина могут привести к тяжелым нарушениям кровоснабжения и метаболизма сердечной мышцы [2, 4].

Существует связь между развитием инфаркта миокарда при неизменных коронарных артериях с острой их окклюзией в результате длительного спазма или тромбообразования с последующей rekanализацией тромба. Внезапное повышение тонуса мелких артерий и прекапилляров способствует подъему перфузионного давления в системе коронарной гемодинамики. Спазм коронарных артерий сопровождается усиленной тромбоцитозом и гиперкоагуляцией, особенно под влиянием катехоламинов [16, 18, 21].

Аффективные нарушения у пациентов с инфарктом миокарда

Существует корреляция между риском развития ишемической болезни сердца и такими факторами, как тревога и депрессия, нарушения сна и «реакция соматизации». Случаи стенокардии, инфаркта миокарда как правило учащаются при изменении социального окружения и напряженной профессиональной деятельности, и, кроме того, могут быть связаны с эмоциональной неустойчивостью личности. Так, у мужчин типа А, энергичных, беспокойных и даже агрессивных, с обостренным чувством ответственности и срочности выполняемой работы, коронарный атеросклероз протекает вдвое тяжелее, повторный инфаркт миокарда встречается в 5

раз, а скоропостижная смерть – в 6 раз чаще, чем у лиц типа Б, не испытывающих болезненной тревоги и выраженного ощущения эмоционального конфликта с другими людьми или фактором времени. Именно у лиц типа А обнаружены достоверное увеличение экскреции катехоламинов в течение рабочего дня и функциональный дефицит гормона роста, что может способствовать развитию гиперхолестеринемии [11, 19].

Угроза острого эпизода ишемической болезни сердца возникает при этом в том случае, когда они не могут решить очередную проблему и осознают свое бессилие. Повышенному уровню претензий сопутствует нередко неадекватная оценка своих возможностей в достижении поставленной цели, а при известной ригидности личности срыв каких-либо планов вызывает почти неизбежно тягостные душевные переживания. Длительное эмоциональное напряжение сопровождается определенными биохимическими и физиологическими сдвигами, обеспечивающими максимальную двигательную активность организма – усиление гликогенолиза и гипергликемия, мобилизация незатерифицированных жирных кислот и гиперхолестеринемия, увеличение содержания в крови липопротеидов низкой плотности и снижение уровня липопротеидов высокой плотности, тромбоцитоз и прокоагулянтные изменения свертывающей системы крови, повышение периферического сосудистого сопротивления и минутного объема крови. Данные нарушения создают предпосылку для развития расстройств гемодинамики и нарушений метаболизма сердца и сосудов, атеросклероза и артериальной гипертензии [4, 5].

Важнейшими факторами риска ишемической болезни сердца оказываются неудовлетворенность жизнью и трудности межличностных отношений, невротические реакции и расстройства сна, тревоги с тенденцией к гипертрофированно «мужскому» поведению – подавлению эмоциональных разрядов и принципиальному недопущению каких-либо видимых проявлений страха и депрессии [20, 22]. Подавленность, чувство безысходности и беспомощности способствуют возникновению всевозможных нарушений сердечного ритма, обусловленных подчас не непосредственным повреждением миокарда, а нейрогуморальными расстройствами сердечной деятельности при нарастании аффективной напряженности и острого страха. Суммация нарушений кровообращения, вызванных инфарктом миокарда, с физиологическими проявлениями эмоциональных реакций создает условия для прогрессирования сердечной недостаточности [20].

Явные депрессивно-ипохондрические расстройства, возникающие как обратимая фобическая реакция в связи с приступом стенокардии или в остром периоде инфаркта миокарда, ложатся в основу стойкой невротизации, определяемой болезнью. Именно массивная неврозоподобная симптоматика оказывается нередко основной или даже единственной причиной задержки выздоровления таких пациентов и их социальной инвалидизации. Особое значение приобретают при этом четкие суточные колебания состояния с усилением болезненных ощущений в прекардиальной области и ухудшением самочувствия по утрам или по мере приближения ночи, стойкие расстройства сна и резкое ухудшение состояния при попытках перевода из блока интенсивной терапии в общую палату либо в связи с предстоящей выпиской. Ведущее место в общем комплексе ипохондрических опасений и страхов занимает боязнь повторения ангинозного приступа или скоропостижной смерти [1].

Характерна прикованность внимания к вопросам своего здоровья вообще и функции сердца в частности: тревожная регистрация малейших, физиологически обусловленных изменений его деятельности, постоянное, даже при отсутствии собственно болезненных ощущений в прекардиальной области «чувство сердца» и «чувство пульса», страх любого резкого движения и физического и психического усилия [5].

Развитие стойкой кардиофобии у лиц, перенесших инфаркт миокарда, связывают обычно с преморбидными особенностями личности (некоторая тревожность и мнительность, известный эгоцентризм, повышенная внушаемость и ранимость), психопатическими или психопатоподобными нарушениями в анамнезе. Инфаркт миокарда выступает при этом в качестве пускового импульса, выявляющего скрытое, заложенное в структуре личности невротическое начало [20, 22].

Заключение

Таким образом, правильная оценка психоэмоциональных факторов с учетом структуры личности пациента могут служить в качестве одного из факторов, способствующих адекватной диагностики и коррекции сердечно-сосудистых заболеваний, а также предупреждения осложнений и повторных госпитализаций.

Литература (references)

1. Barocka A. Patient education, medication and physical therapy. Balm for "cardiac neurosis" // Fortschritte Medicine. – 2002. – N144(17). – P. 34-36.
2. Bykov A.T., Malyarenko T.N., Malyarenko Y.E. et al. Conscious and unconscious sensory inflows allow effective control of the functions of the human brain and heart at the initial ageing stage // Psychology. – 2006. – N9(2). – P. 201-218.
3. Carmin C.N., Wiegartz P.S., Hoff J.A., Kondos G.T. Cardiac anxiety in patients self-referred for electron beam tomography // Behavioral Medicine. – 2003. – N26(1). – P. 67-80.
4. Eckart W.U. The spirit of the heart agonizes. Nervous heartbeats, First World War and the popularization of cardiac neurosis // Medicine Wochenschau. – 2003. – N128(41). – P. 2155-2158.
5. Eifert G.H. Cardiophobia: a paradigmatic behavioural model of heart-focused anxiety and non-anginal chest pain // Behavioral Research Therapy. – 1992. – N30(4). – P. 329-345.
6. Makolkina V.I., Shekhtman M.M., Kozinova O.A. The course of pregnancy in women with mitral valve prolapse // Kardiologiya. – 2007. – N47(12). – P. 45-48.
7. Marker C.D., Carmin C.N., Ownby R.L. Cardiac anxiety in people with and without coronary atherosclerosis // Depression Anxiety. – 2008 – N25(10). – P. 824-831.
8. Miwa K., Fujita M. Small heart syndrome in patients with chronic fatigue syndrome // Clinical Cardiology. – 2008. – N31(7). – P. 328-333.
9. Nabukhotnii T.K., Makiienko T.S., Mosiienko H.P. et al. Neurotic disorders in adolescents with vegetative dysfunction // Likarska Sprava. – 2002. – N2. – P. 83-85.
10. Ovcharenko S.I., Syrkin A.L., Smulevich A.B. et al. Hyperventilation syndrome in bronchial asthma, essential hypertension and organic neurosis. Clinical picture and external respiration function // Clinical Medicine. – 2004. – N82(3). – P.32-36.
11. Rosanowski C. Cardiac neurosis // Herz. – 2001. – N26(8). – P. 563-567.
12. Schessler G. General significance and quality standards in psychosomatic care // Wien Medicine Wochenschau. – 2002. – N152. – P. 495-499.
13. Tsartsalis D., Dragioti E., Kontoangelos K. The impact of depression and cardiophobia on quality of life in patients with essential hypertension // Psychiatry. – 2016. – N27(3). – P. 192-203.
14. Turakhia M.P., Grubb B.P., Gregoratos G. The irritable heart // Hospital Medicine. – 2008. – N3(5). – P. 423-429.
15. vanBeek M.H., Voshaar R.C., van Deelen F.M. The cardiac anxiety questionnaire: cross-validation among cardiac inpatients // Psychiatry Medicine. – 2012. – N43. – P. 349-364.
16. Vanecek V., Tucek M., Ballegaard S. Pressure pain sensitivity: marker for stress affecting general health // Public Health. – 2017. – N25(1). – P. 64-66.
17. Wiedemann B. Suspected cardiac neurosis? On to heart catheterization? // Fortschritte Medicine. – 2002. – N144(22). – P. 4-6.
18. Yoshida T., Kawano H., Miyamoto S. et al. Prognostic value of flow-mediated dilation of the brachial artery in patients with cardiovascular disease // International Medicine. – 2006. – N5(9). – P. 575-579.
19. Zaitsev V.P., Shubina T.I., Rubanovich A.I., Podinovskaia I.A. Comparative effectiveness of psychotropic drugs in patients with chronic ischemic heart disease // Clinical Medicine. – 1991. – N69(1). – P. 58-61.
20. Zhang H.J., Wang Y.W., Sun R.P. Temperament characteristics of children with cardiac neurosis // Zhongguo Dang. – 2006. – N8(2). – P. 158-159
21. Zhiganova T.N. Efficacy of nonpharmacological treatment of neurocirculatory asthenia of cardiac type // Questions of spa physiotherapy. – 2004. – N2. – P. 38-40
22. Zvolensky M.J., Feldner M.T., Eifert G.H. et al. Cardiophobia: a critical analysis // Transcultural Psychiatry. – 2008. – N45(2). – P. 230-252.

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

ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ТЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ© **Евсеев А.В., Авдеева Т.Г., Усачёв Р.К., Данилов А.И., Кречикова О.И.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Оценка патогенетических механизмов послеоперационного периода по данным изучения гипоксического и иммунологического статуса у прооперированных детей и подростков под общим наркозом, имеющих соматические заболевания для оптимизации диспансерного наблюдения и проведения реабилитационных мероприятий.

Методика. Для подготовки обзора были использованы литературные источники, нормативные документы, медицинская документация прооперированных детей и подростков в некоторых медицинских учреждениях г. Смоленска, собственные результаты по итогам проведённых исследований. Сделан акцент на возможности использования динамики изменения гипоксического фактора и иммунологического статуса ребенка в пред-, интра- и послеоперационном периодах в диагностическом и прогностическом плане у детей и подростков, подвергавшихся общему наркозу.

Результаты. На основании собственных данных, полученных в ходе поискового исследования и анализа литературных источников отмечена перспектива углублённого изучения патогенетических механизмов течения послеоперационного периода у детей и подростков, имеющих сопутствующую патологию для оптимизации системы диспансерного наблюдения и необходимых реабилитационных мероприятий.

Заключение. У детей и подростков в силу их анатомо-физиологических особенностей нередко возникают различные осложнения как во время операции, так и в послеоперационном периоде. Это обусловлено скоростью нарастания гипоксических процессов и особенностями иммунологической защиты на фоне различных сопутствующих соматических заболеваний. Отмечена необходимость учёта возрастных особенностей, пола и выбора метода общей анестезии у соответствующей категории детей и подростков.

Ключевые слова: дети, подростки, общий наркоз, соматические заболевания, гипоксия, иммунологический статус

PROSPECTS FOR STUDYING THE PATHOGENETIC MECHANISMS OF THE POSTOPERATIVE PERIOD IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Evseev A.V., Avdeeva T.G., Usachev R.K., Danilov A.I., Krechikova O.I.

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

Objective. Assessment of pathogenetic mechanisms of postoperative period according to the study of hypoxic and immunological status in operated children and adolescents with somatic diseases undergoing general anesthesia to optimize dispensary observation and rehabilitation measures.

Methods. To prepare the review, literature sources, regulatory documents, medical documentation of operated children and adolescents in some medical institutions in Smolensk, and our own results based on the results of the research were used. The emphasis is made on the possibility of using the dynamics of changes in the hypoxic factor and the immunological status of a child in the pre-, intra- and postoperative periods in the diagnostic and prognostic terms in children and adolescents undergoing general anesthesia.

Results. Based on our own data obtained in the course of exploratory research and analysis of literary sources, the prospect of an in-depth study of the pathogenetic mechanisms of the postoperative period in children and adolescents with concomitant pathology was noted to optimize the system of dispensary observation and the necessary rehabilitation measures.

Conclusion. In children and adolescents, due to their anatomical and physiological characteristics, various complications often occur both during the operation and in the postoperative period. This is due to the rate of increase in hypoxic processes and the peculiarities of immunological protection against the

background of various concomitant somatic diseases. The need to take into account age characteristics, gender and the choice of the method of general anesthesia in the corresponding category of children and adolescents is noted.

Keywords: children, adolescents, general anesthesia, somatic diseases, hypoxia, immunological status

Введение

Анестезиология и реаниматология в значительной степени способствовали развитию таких важных клинических дисциплин как хирургия, терапия, акушерство, гинекология и др. В настоящее время трудно себе представить работу хирургического, педиатрического, кардиологического отделения без хорошо организованной службы анестезии, реанимации и интенсивной терапии [8]. Анестезиология в педиатрической практике, в отличие от взрослой анестезиологии, имеет ряд характерных отличий, связанных с анатомо-физиологическими особенностями детского организма, возрастными особенностями, наличием имеющихся соматических заболеваний [5].

Не менее важным является соотнесение наличествующих у получавших общий наркоз детей и подростков сопутствующих заболеваний с особенностями микробного пейзажа бронхиального секрета для обнаружения взаимосвязи между выявленным возбудителем и основными показателями здоровья.

Таким образом, изучение клинико-функциональных и иммунологических нюансов в ходе выполнения экстренного и планового наркоза у детей и подростков с увязкой полученных данных со сведениями об имеющейся у них соматической патологии является актуальной проблемой для педиатрии в плане улучшения качества подготовки и ведения детей в пред-, интра- и послеоперационном периодах для оптимизации профилактических, а также лечебно-реабилитационных мероприятий.

Целью обзора явилась оценка патогенетических механизмов по данным изучения гипоксического и иммунологического статуса у прооперированных детей и подростков под общим наркозом, имеющих соматические заболевания для оптимизации диспансерного наблюдения и проведения реабилитационных мероприятий.

Историческая справка. Факторы, определяющие течение наркоза у детей и подростков

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 проявлениям и иммунологическим сдвигам в организме [11].

Педиатрическая анестезиология и реаниматология основывается и развивается по законам аналогичным для общей анестезиологии и реаниматологии. Неверным будет мнение, что детская анестезиология и реаниматология – это малая анестезиология и реаниматология. Перефразируя высказывание известного русского педиатра Н.Ф. Филатова «Педиатрия – это вся медицина, сдвинутая в детский возраст...» можно сказать, что детская анестезиология и реаниматология – это вся анестезиология и реаниматология, но для маленьких пациентов, порой реализующаяся в большем объеме, чем у взрослых [9].

Существует множество методик обезболивания, зависящих от локализации патологии у детей, фонового заболевания, общего состояния здоровья, психоэмоционального статуса. Любая предоперационная подготовка в этот возрастной период не возможна без премедикации, целью которой является снижение частоты интраоперационных 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 [8]. Однако, как оказалось, в литературе отсутствуют какие-либо упоминания об особенностях течения интра- и послеоперационного периода при общей анестезии в зависимости от степени экстренности анестезиологического обеспечения, возраста юных пациентов, их пола и сопутствующих соматических заболеваний.

Состояние наркоза, как известно, носит обратимый характер, и после прекращения подачи анестетиков исходное состояние организма восстанавливается. Тем не менее, как выяснилось, отсутствуют сведения об изменениях метаболических и иммунных процессов, обусловленных воздействием экстренного или планового наркоза при наличии у детей соматических заболеваний

как в раннем посленаркозном периоде, так и при пролонгированном наблюдении. В связи с чем, данная проблема является актуальной и требует дальнейшего изучения.

У детей, и особенно у детей раннего возраста, в силу анатомо-физиологических особенностей значительно чаще, чем у взрослых возникают критические состояния не только в интраоперационный период, но и в отдалённые сроки. Как мы полагаем, это во многом объясняется, с одной стороны, степенью выраженности гипоксических процессов, с другой – особенностями реакции иммунной системы организма, что требует учёта указанных факторов с параллельной оценкой возрастных особенностей, отношения к полу, метода анестезии, наличия сопутствующих заболеваний. Что касается анестезиологического обеспечения, то в детской практике оно применяется гораздо шире, чем у взрослых, т.к. практически все оперативные вмешательства и манипуляции в этих случаях проводятся под наркозом.

Важной причиной обострения хронических заболеваний, возникновения инфекционно-вирусных процессов в послеоперационном периоде у детей является недостаточная предоперационная подготовка, влияние стресс-агентов, отсутствие сведений о путях реализации тонких механизмов иммунного ответа при экзогенных вмешательствах, приводящих к нарушению гомеостаза.

Факторы, необходимые для учёта возможных осложнений у прооперированных детей и подростков в пред-, интра- и посленаркозном периодах

1. Необходимо оценить частоту встречаемости экстренных и плановых наркозов у детей в региональных условиях с учётом возраста, пола, наличия сопутствующей патологии, особенностей течения индукционного и посленаркозного периода.
2. Важен учёт структуры сопутствующих заболеваний у детей, получающих экстренное и плановое анестезиологическое вмешательство с оценкой клиничко-лабораторных показателей соматического здоровья, особенно в первый месяц посленаркозного периода, с оценкой качества диспансерного наблюдения и проведением реабилитационных мероприятий специалистами в амбулаторных условиях [10]. Для этого следует определить зависимость между клиничко-лабораторными и функциональными характеристиками предоперационного, раннего послеоперационного периодов и показателями состояния здоровья, а также выявить наиболее информативные клиничко-лабораторные, иммунологические и функциональные показатели у оперированных детей при плановых и экстренных мероприятиях для оценки особенностей течения и развития заболеваний после перенесенного анестезиологического вмешательства с учётом имеющейся соматической патологии.
3. Требуется индивидуальный подход в тактике ведения этой категории детей и подростков. Будет полезным установление степени выраженности гипоксического состояния организма, иммунологических особенностей, что следует обеспечить уже на этапе подготовки к проведению плановых операций и последующего ведения пациентов.

Все перечисленные действия направлены на оптимизацию системы профилактических мероприятий у детей и подростков с соматическими заболеваниями, получающих хирургическую помощь [12].

Как показывают первичные собственные исследования и литературные данные, в предоперационном периоде, в ходе оперативного вмешательства и в послеоперационном периоде существенно страдает динамическое наблюдение за оперированными детьми в связи с наличием у них тех или иных соматических заболеваний [9].

Как показал анализ медицинской документации (табл. 1) подразделений ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница» (анестезиологическое-реанимационное отделение, детское хирургическое отделение, ЛОР-отделение, стоматологическое, онкологическое, травматологическое, гинекологическое отделение), направляющих детей и подростков с различными соматическими заболеваниями, перенесших экстренные и плановые анестезиологические вмешательства, имеет место отсутствие соответствующей подготовки детей, в анамнезе которых присутствуют сопутствующие заболевания, и подвергнутых реанимационным мероприятиям со стороны специализированных педиатрических соматических служб в предоперационный период, что было в последующем подтверждено данными медицинской документации, полученными в амбулаторных условиях ОГБУЗ ДКБ поликлиник №4 и №5 г. Смоленска.

Также был осуществлён анализ базовых документов стационара, таких как «Медицинская карта стационарного больного (форма №003/у)» и «Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях» (форма №026/у и форма №112/у) [7].

Таблица 1. Сравнительная возрастная и половая характеристика детей ОГБУЗ ДКБ поликлиник №5 и №6 г. Смоленска, получивших общий наркоз при экстренных и плановых оперативных вмешательствах

Возраст	До 3-х лет		4-7 лет		8-12 лет		13-18 лет	
	Экстр.	План.	Экстр.	План.	Экстр.	План.	Экстр.	План.
Характер оперативного вмешательства	1*	7*	4*	20*	13*	19*	7*	7*
Мальчики	1	4*	3*	11*	5*	10*	3*	5*
Девочки	0#	3#	1#	9#	8*	9*	4*	2*

Примечание: # – различия между группами ($p \leq 0,01$), * – различия между группами ($p \leq 0,05$)

Как видно из таблицы 2, у детей до 3-х лет чаще обнаруживаются врожденные пороки развития по сравнению с другими возрастными группами [1]. Аналогичная зависимость выявляется и в нарушениях со стороны ЦНС. По мере взросления ребенка возрастает частота встречаемости заболеваний желудочно-кишечного тракта. Для всех возрастных периодов характерна высокая вероятность выявления респираторных заболеваний, которая со временем существенно увеличивается.

Таблица 2. Распространенность сопутствующих заболеваний у детей, получивших общий наркоз (в зависимости от возраста и пола)

Возраст	От 0 до 3лет N1=137#	4-7лет N2=384#	8-12лет N3=206#	13-18лет N4=102#
Врожденные пороки развития	36 (26,3%)*	46 (12%)*	16 (8%)*	3 (3%)*
Мальчики	19*	25*	11*	2*
Девочки	17*	21*	5*	1*
Заболевания ЦНС	25 (18,2%)*	57 (15%)*	33 (16%)*	15 (14,7%)*
Мальчики	11*	32*	10#	7#
Девочки	14	25	23	8
Сердечно-сосудистая система	16 (11,7%)*	54 (14%)*	27 (13%)	10 (9,8%)
Мальчики	7*	23*	17#	4#
Девочки	9#	31#	10*	6*
Респираторная система	22 (16,05%)*	123 (32%)*	57 (28%)*	29 (28,4%)*
Мальчики	12#	74#	28*	16*
Девочки	10#	49#	29#	13#
Пищеварительная система	27 (19,7%)#	76 (20%)#	53 (26%)*	27(26,5%)*
Мальчики	15#	45#	24*	19*
Девочки	12*	31*	29	8
Другие	11 (8,05%)*	28 (7%)*	20 (9%)*	18 (17,6%)*
Мальчики	6#	15#	11#	7#
Девочки	5*	13*	9*	11*

Примечание: # – различия между группами ($p \leq 0,01$), * – различия между группами ($p \leq 0,05$)

Используемые методы исследования у детей и подростков с соматической патологией до и после оперативного вмешательства с применением общего наркоза

Для изучения состояния здоровья ребёнка, планируемого к операции с использованием общего наркоза и после её выполнения, применяют традиционные клиничко-лабораторные методы для контроля кислотно-щелочного состояния крови (рН, рО₂, рСО₂), пользуются данными общего анализа крови и мочи [5].

По показаниям при наличии сопутствующих заболеваний в предоперационном периоде используют инструментальные методы, применяемые в диагностике вероятных сопутствующих заболеваний.

Для полноты представлений о патогенетических механизмах течения пред- и послеоперационного периодов, включая и собственно период проведения оперативного вмешательства с применением общего наркоза, крайне желательно провести оценку местного иммунного статуса по бронхиальному секрету (секреторный иммуноглобулин А, секреторный лизоцим), получаемому во время дачи общего наркоза с последующим контролем динамики показателей уже после операции

с целью индивидуального подбора реабилитационных мероприятий, способствующих снижению респираторной патологии в послеоперационном периоде [13].

С учётом развития гипоксических последствий при даче общего наркоза детям и подросткам, было бы полезным проведение тестирования проб плазмы крови на содержания в них гипоксического фактора HIF1 α и эритропоэтина, как предикторов возможных осложнений, включая развитие респираторных заболеваний, обострение сопутствующей патологии [4, 6, 14, 15].

Наряду с традиционными лабораторными методами исследования, рекомендуется использование в качестве диагностических процедур для оценки состояния нервной и сердечно-сосудистой систем стандартного набора инструментальных методов, таких как ЭЭГ, ЭКГ, суточное мониторирование АД, ЭКГ, ЧСС, SpO₂. По индивидуальным показаниям возможно выполнение РЭГ, КТ и других лабораторных и инструментальных методов, имеющих ценность для диагностики сопутствующих заболеваний [10].

В настоящее время принципы госпитализации и обследования пациентов полностью согласуются с этическим обоснованием использования в НИР основных методов клинического и лабораторного исследования, представленном в Федеральном законе от 21.11.2011 №323-ФЗ (ред. от 28.12.2013) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», а также с Федеральным законом от 27 июля 2006 г. №152-ФЗ «О персональных данных». Последний из названных позволяет обеспечить соблюдение врачебной тайны благодаря обезличиванию персональных данных в процессе обработки медицинской документации. Большое значение для здравоохранения и социально-экономического развития общества имеет проведение диспансеризации детского населения, т.к. улучшение здоровья подрастающего поколения позволяет в перспективе обеспечить прирост населения страны и существенно продлить период трудовой деятельности человека [2].

Диспансерное наблюдение детей и подростков осуществляется в соответствии с постановлением Правительства Российской Федерации от 1 декабря 2004 г. №715 4, в котором отмечено, что диспансеризацию следует проводить не только в отношении детей, страдающих хроническими заболеваниями, инфекционно-вирусными, включенными в перечень социально значимых заболеваний, но также и в отношении несовершеннолетних, находящихся в восстановительном периоде после перенесенных тяжелых острых заболеваний и других патологических состояний, включая травмы и оперативные вмешательства [10].

Перспективы изучения патогенетических механизмов по данным гипоксического и иммунологического статуса у прооперированных детей и подростков, имеющих соматические заболевания для оптимизации реабилитационных мероприятий

В наши дни стала общепризнанной необходимость изучения частоты экстренных и плановых вмешательств у детей с учётом гендерных и возрастных отличий при анестезиологических мероприятиях, которые сами по себе являются стрессорным фактором, способствующим развитию гипоксических процессов в организме и снижающим возможности иммунологической защиты организма, где свою «лепту» вносят и сопутствующие соматические заболевания.

Следует также отметить важность оценки учёта качества проведения диспансерного наблюдения и соответствующих реабилитационных мероприятий у детей и подростков, перенесших острые и плановые анестезиологические и реанимационные вмешательства с принятием к рассмотрению последствий, обусловленных ранее приобретёнными соматическими заболеваниями [7].

Большие перспективы ныне возлагаются на данные, расширяющие представление о патогенетических основах формирования послеоперационных осложнений, в первую очередь респираторных заболеваний, а также провокации обострений сопутствующей патологии. К такого рода показателям, безусловно, можно отнести изучение микробиологического и иммунологического бронхиального секрета, определение содержания в плазме крови гипоксического фактора и эритропоэтина. Предполагается, что в ходе подготовки ребёнка к общему наркозу, в момент его дачи и в послеоперационном периоде может быть установлена прямая связь между показателями, полученными в условиях применения традиционных клинико-лабораторных и функциональных методов исследования с показателями местного иммунитета (секреторный иммуноглобулин А, лизоцим) и плазменными факторами, определяющими глубину гипоксического статуса (HIF1 α , эритропоэтин), а также с пейзажем микробиологической флоры бронхиального секрета [4, 6, 16].

Выполненный алгоритм диагностики не только может способствовать выявлению новых патогенетических механизмов, определяющих течение посленаркозного и послеоперационного

состояния, но также предоставит возможность для обоснования тактики проведения фармакологической коррекции выявленных нарушений.

Не исключено, что благодаря определению выше указанных дополнительных показателей откроются новые перспективы для реализации междисциплинарного подхода к изучению проблемы воздействия общего наркоза на состояние здоровья детей и подростков, имеющих сопутствующую соматическую патологию, для разработки научно обоснованных путей по внедрению в практическую деятельность профилактических мероприятий, столь важных для благополучного прохождения послеоперационного периода.

Подготовленные по итогам результатов исследования методические рекомендации позволят повысить уровень подготовки специалистов различного профиля в отношении качества проведения диагностических, лечебных и профилактических мероприятий у детей и подростков с сопутствующей соматической патологией, прооперированных под общим наркозом. С учётом выявленных изменений и выполненных мероприятий будет предложен комплекс мероприятий по оптимизации диспансерного наблюдения детей и подростков.

Заключение

У детей и подростков в силу их анатомо-физиологических особенностей нередко возникают различные осложнения как во время операции, так и в послеоперационном периоде. Это во многом обусловлено скоростью нарастания гипоксических процессов и особенностями реактивности системы иммунологической защиты на фоне сопутствующих соматических заболеваний. Для улучшения прогнозирования последствий оперативного вмешательства необходимо учитывать пол, возраст ребёнка, а также обоснованно осуществлять выбор метода общей анестезии. При этом для уточнения патогенетических механизмов видятся перспективными методы оценки местного иммунитета (секреторный иммуноглобулин А, лизоцим), определения уровня гипоксии тканей (HIF1 α , эритропоэтин), а также методы изучения микробиологической флоры бронхиального секрета.

Для создания доказательной базы на основе современных представлениях по тактике осуществления прогностических, диагностических, оперативных и реабилитационных мероприятий на всех этапах ведения детей и подростков, получающих экстренное и плановое оперативное вмешательство под общим наркозом, необходимо осуществить междисциплинарное комплексное научное исследование по проблеме «Патогенетические механизмы течения послеоперационного периода в педиатрической практике с учётом иммунологического и гипоксического статуса».

Предварительные клинические исследования уже выполняются на базе реанимационного отделения ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница», кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. Также задействованы ресурсы кафедры нормальной физиологии и научно-исследовательского центра вуза, включая НИИ Антимикробной Химиотерапии.

Литература (references)

1. Авдеева Т.Г., Острейков И.Ф., Евсеев А.В., Усачев Р.К. Клинико-возрастная характеристика детей и подростков, получивших плановые и экстренные оперативные вмешательства под общим наркозом // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.19, №1. – С. 95-101. [Avdeeva T.G., Ostrejkov I.F., Evseev A.V., Usachev R.K. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2020. – V.19, N1. – P. 55-66. (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. Вельтищев Ю.Е., Шаробаро В.Е. Неотложные состояния у детей. – М., 2011. – 512 с. [Veltischev Yu.E., Sharobaro V.E. *Neotlozhnye sostojanija u detej*. Urgent conditions in children. – Moscow. – 2011. – 512 p. (in Russian)]
4. Евсеев А.В., Сурменёв Д.В., Беленький Э.А. и др. Влияние редокс-активных металлокомплексов на маркеры гипоксии плазмы крови // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.19, №1. – С. 12-19. [Evseev A.V., Surmenev D.V., Belenky E.A. i dr. *Vestnik Smolenskoj*

- gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – V.19, N1. – P. 12-19. (in Russian)]
5. 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-Syuryun D. I., Zhirkova Yu. V., Mikhelson V. A., Sepbaeva A.D. *Anesteziologija i reanimatologija*. Anesthesiology and intensive care. – Moscow: Medgiz, 2008. – N1. – P. 60-63. (in Russian)]
 6. Кудряшов А.А., Ривняк М.И., Колоскова Н.Н., Рогальская Е.А. Эритропоэтин как маркер гипоксии у больных сердечно-сосудистой недостаточностью // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2017. – Т.18(56). – С. 179. [Kudrjashov A.A., Rivnjak M.I., Koloskova N.N., Rogal'skaja E.A. *Bjulleten' NCCSH im. A.N. Bakuleva RAMN*. Bulletin of the SCCVS after A.N. Bakulev RAMS. Cardiovascular diseases. – 2017. – V.18(56). – С. 179. (in Russian)]
 7. Лямец Л.Л., Евсеев А.В. Методика проверки гипотезы о нормальном распределении малой выборки в фармакологических исследованиях // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т.18, №1. – С. 55-66. [Ljamec L.L., Evseev A.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2019. – V.18, N1. – P. 55-66. (in Russian)]
 8. 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., IdamSjurjun D.I. i dr. *Obshhaja reanimatologija*. General resuscitation. – V3, N5-6. – P. 148-152. (in Russian)]
 9. Острейков И.Ф. Анестезиологическая защита при оперативных вмешательствах у детей и оценка ее эффективности. – Москва, 1983. – С.4-30. 30. [Ostreykov I.F. *Anesteziologicheskaja zashhita prio perativnyh vmeshatel'stvah u detej i ocenka ee jeffektivnosti*. Anesthetic protection during surgical interventions in newborns, 1983. – P. 4-30. (in Russian)]
 10. Рзянкина М.Ф., Молочный В.П., Бережанская Е.В. Справочник участкового педиатра. Диспансеризация детского населения. – М., 2008. – 448 с. [Rzyankina M.F., Molochny V.P., Berezhanskaya E.V. *Spravochnik uchastkovogo peditra. Dispanserizacija detskogo naselenija*. Reference book of the district pediatrician. Medical examination of children's population. – Moscow, 2008. – 448 p. (in Russian)]
 11. 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.
 12. 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 and Analgesia. – 2000. – V.90. – P. 938-945.
 13. O'Connor E., Venkatesh B., Lipman J. et al. Procalcitonin in Critical Illness // Critical Care and Resuscitation. – 2001. – V.3. – P. 236-243.
 14. Thomas A., Tambuwala M.M., McNicholas W.T. et al. (2015). Chronic intermittent hypoxia contributes to pro-inflammatory macrophage alteration in visceral adipose tissue of lean and obese mice // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2015. – V.191. – P. 691.
 15. Stroka D.M., Burkhardt T., Desbaillets I. HIF-1 is expressed in normoxic tissue and displays an organ-specific regulation under systemic hypoxia // FASEB Journal. – 2001. – V.15, N11. – P. 2445-2453.
 16. Zhukova A.C., Sazontova T.G. Hypoxia inducible factor-1 α : function and biological role // Hypoxia Medical Journal. – 2005. – N3-4. – P. 34-41.

Информация об авторах

Авдеева Татьяна Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: avdeevasmol@mail.ru

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

Усачёв Роман Константинович – аспирант кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: roman_grafoman@mail.ru

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

Кречикова Ольга Ивановна – кандидат медицинских наук, заведующая микробиологической лабораторией НИИ Антимикробной Химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: olga.kretchikova@antibiotic.ru

УДК 616-001+617.3

14.01.15 Травматология и ортопедия

DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.27

ЭВОЛЮЦИЯ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ВНУТРИСУСТАВНЫХ ПЕРЕЛОМОВ ДИСТАЛЬНОГО МЕТАЭПИФИЗА ПЛЕЧЕВОЙ КОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**© Кесян Г.А., Уразгильдеев Р.З., Карапетыан Г.С., Арсеньев И.Г., Левин А.Н., 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. По данным отечественной и зарубежной литературы определить этапы развития и тенденции лечения внутрисуставных переломов дистального отдела плечевой кости.

Методика. Систематический анализ отечественных и зарубежных литературных источников, посвящённых исследуемой проблеме.

Результаты. Дан краткий исторический обзор, выделены основные принципы лечения внутрисуставных переломов дистального отдела плечевой кости, которые утвердились и совершенствовались благодаря накоплению опыта лечения и научно-техническому прогрессу. Условиями благоприятных исходов лечения являются: анатомичная репозиция отломков, раннее выполнение движений в локтевом суставе, создание условий для надёжной фиксации отломков во избежание их смещения во время разработки движений, выбор минимально травматичного оперативного доступа и метода фиксации отломков, использование комбинированных методов остеосинтеза в сложных случаях.

Заключение. До сих пор идёт поиск оптимальных способов лечения, происходит разработка новых фиксаторов, материалов для имплантов, что подтверждает актуальность дальнейшего изучения проблемы внутрисуставных переломов дистального отдела плечевой кости.

Ключевые слова: локтевой сустав, мыщелок плечевой кости, внутрисуставной перелом, остеосинтез

EVOLUTION OF TREATMENT METHODS OF TREATMENT OF INTRAARTICULAR FRACTURES OF THE DISTAL METAEPIPHYSIS OF THE HUMERUS (LITERATURE REVIEW)**Kesyana G.A., Urazgilidzeev R.Z., Karapetyan G.S., Arsenyev I.G., Levin A.N., Kesyana 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 determine the stages of development and trends in treatment of intraarticular fractures of the distal humerus using data from domestic and foreign literature.

Methods. Systematic analysis of domestic and foreign literature sources devoted to the problem under study.

Results. A brief historical overview is given, and the main principles of treatment of intraarticular fractures of the distal humerus are highlighted, which have been established and improved due to the accumulation of treatment experience and scientific and technical progress. The conditions for favorable treatment outcomes are: anatomic reposition of fragments, early execution of movements in the elbow joint, creation of conditions for reliable fixation of fragments in order to avoid their displacement during the development of movements, the choice of minimally traumatic operative access and method of fixation of fragments, the use of combined methods of osteosynthesis in complex cases.

Conclusions. The search for optimal treatment methods is still underway, new fixators and materials for implants are being developed, which confirms the relevance of further study of the problem of intraarticular fractures of the distal humerus.

Keywords: elbow joint, humerus condyle, intraarticular fracture, osteosynthesis

Введение

Функция локтевого сустава крайне важна для нормальной жизнедеятельности каждого человека [14]. Нарушение движений в нём в различной степени приводит к затруднению в повседневной и профессиональной деятельности. По данным исследований, социальная и бытовая адаптация пациентов с потерей движений в плечевом и лучезапястном суставах страдает в меньшей степени, чем у больных с потерей функции локтевого сустава, особенно с формированием его патологической установки [14, 18].

В формировании локтевого сустава участвуют три кости (плечевая, локтевая и лучевая), которые образуют три сочленения (плечелоктевой, плечелучевой и проксимальный лучелоктевой суставы). Их стабильность по отношению друг к другу обеспечивает капсульно-связочный аппарат. Структуры локтевого сустава отличаются повышенной реактивностью на внешние раздражители и иммобилизацию, что обусловлено особенностями их кровоснабжения, иннервации, малым количеством окружающих мягких тканей.

В общей статистике скелетной травмы переломы дистального отдела плечевой кости достигают 0,5-2% [18]. Консолидация внутрисуставного перелома в неправильном положении (со смещением отломков более 2-3 мм) приводит к нарушению конгруэнтности суставных поверхностей, неравномерному перераспределению и повышению давления на суставной хрящ, болевому синдрому, рубцовому процессу, что, в итоге, способствует развитию посттравматического артроза локтевого сустава [17]. Высокая реактивность тканей локтевого сустава обуславливает склонность к гетеротопической оссификации и гнойно-воспалительным осложнениям при оперативном лечении [13, 14, 16]. Несомненно, основополагающим в лечении внутрисуставных переломов дистального отдела плечевой кости является максимально точная репозиция костных отломков с целью восстановления конгруэнтности суставных поверхностей, стабильный остеосинтез и возможность ранних движений в суставе [33].

Эволюция методов лечения

О методах лечения переломов костей скелета известно с древних времён. Имеются сведения о применении в Древнем Египте наружной иммобилизации сегментов конечностей с целью консолидации переломов деревянными шинами, рулонами ткани, склеенными между собой слоями холста с добавлением гипса [4]. О закрытой репозиции переломов с дальнейшей фиксацией шиной и описанием правил иммобилизации, известно по трактатам Гиппократов «О переломах костей», «О суставах». В Древнем Риме трудами таких отцов медицины как Авл Корнелий Цельс, Гален, разработаны различные виды отвердевающих повязок (крахмальные бинты и др.), постепенно вытеснившие шинирование [22]. В период с 1834 до 1852 год использовались различные затвердевающие повязки на основе крахмала с различными видами армирования (тканью, деревянными элементами и другими материалами). Н.И. Пирогов ввёл в практику лечение переломов гипсовой повязкой, которому посвятил свою монографию «Налепная алебастровая гипсовая повязка в лечении простых и сложных переломов и для транспорта раненых на поле сражения». В иностранной литературе начало использования гипсовой повязки приписывают врачам Mathiesen и Van der Loo, опубликовавших в 1854 г. Книгу «О гипсовой повязке и её применении в лечении переломов» [22].

Постепенно в практику вводились методы хирургического лечения переломов. Разработанная Т. Кошер в 1896 г. классификация переломов дистального отдела плечевой кости включала надмышечковые переломы, переломы ниже уровня надмышечков, Т и Y-образные чрезмышечковые переломы, переломы внутренней и наружной части мышечка, переломы внутреннего и наружного надмышечков, переломы головчатого возвышения плечевой кости (рис. 1). Т. Кошер описал механизмы получения травм и методы диагностики переломов, репозиции отломков и лечения постоянным манжетным вытяжением, внешней иммобилизацией, оперативное лечение в объёме удаления, репозиции костных фрагментов, фиксации отломков шовным материалом, проволокой [43].

В 1958 г. Б. Бойчев описал оперативные доступы к переломам дистального отдела плечевой кости, методики остеосинтеза внутрисуставных переломов латеральной и медиальной части мышечка плечевой кости винтами, шовным материалом, остеосинтеза Т-образных переломов дистального отдела плеча винтами, Y-образной пластиной [6].

В 1972 г. R. Watson-Jons предложил подробную классификацию переломов дистального отдела плечевой кости, которая включала: переломы суставной головки плеча (повреждение суставного хряща головки плеча, оскольчатый перелом суставной головки плеча, перелом половины суставной головки и прилежащей части суставного блока), чрезмышечковые переломы,

межмышцелковые переломы в виде букв Т и Y, эпифизарные переломы, переломы надмыщелков [30].

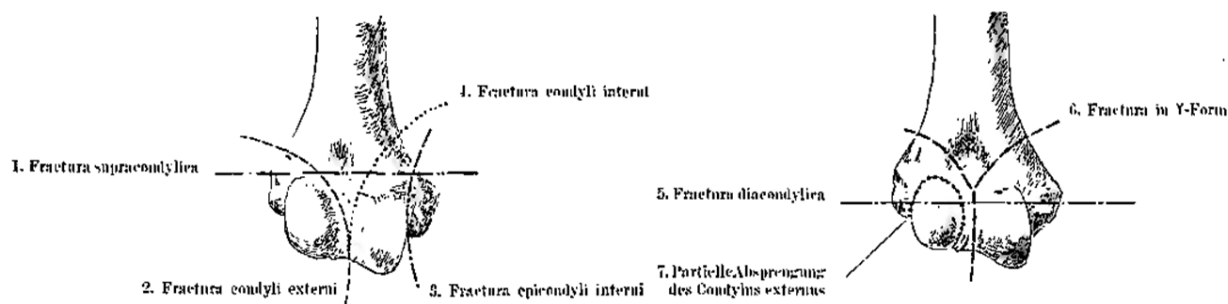


Рис. 1. Классификация переломов дистального отдела плечевой кости Т. Kocher, 1896 г.

Автор описал методы ручной репозиции отломков, методики лечения скелетным вытяжением за локтевой отросток или клеммой за надмыщелки, фиксации гипсовыми повязками. Описаны хирургические техники внутренней фиксации накостными пластинами, винтами, однако отмечается неоправданная травматичность данных методов для переломов исследуемой локализации. Например, при межмышцелковых переломах, автор сообщает о частых неудовлетворительных функциональных результатах открытой репозиции, так как сам хирургический доступ, так и использование фиксирующих отломки устройств, скелетирование кости, нарушает её кровоснабжение, а реакция мягких тканей на металлические фиксаторы ведёт к образованию рубцов и оссификации. Это в конечном счёте приводит к тугоподвижности сустава. При многооскольчатых внутрисуставных переломах, малоперспективных для анатомичной репозиции и восстановления конгруэнтности суставных поверхностей, Watson-Jons предложил методики первичной и отсроченной артропластики локтевого сустава [30].

В 1985 г. В.Ф. Моррей и соавторы в своей книге, посвящённой локтевому суставу предложил классификацию переломов головчатого возвышения плечевой кости: 1 тип переломов (Hahn-Steinthal) – это изолированные переломы головчатого возвышения плечевой кости, 2 тип (Kocher-Lorenz) – отрыв хрящевого слоя головчатого возвышения с небольшим фрагментом субхондральной кости, 3 тип – оскольчатые переломы головчатого возвышения плечевой кости [46]. М.Д. McKee дополнил классификацию R.S. Bryan and В.Ф. Моррей, включив в неё 4 тип – перелом головчатого возвышения со значительным фрагментом блока плечевой кости (рис. 2) [45].

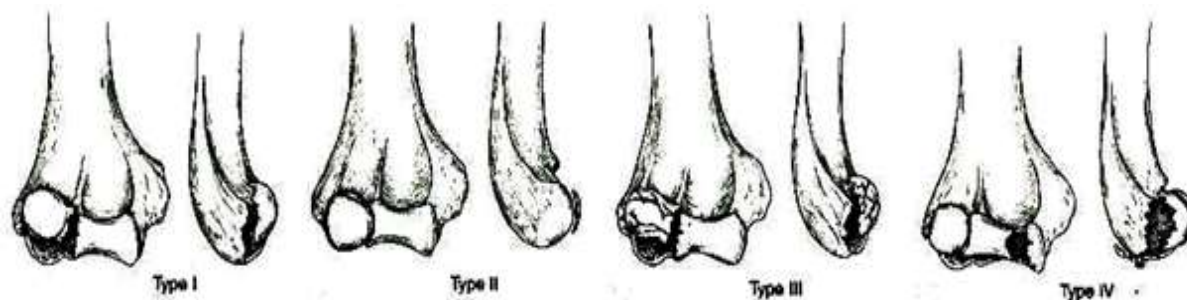


Рис. 2. Классификация переломов R.S. Bryan and В.Ф. Моррей, дополненная М.Д. McKee. Объяснения в тексте

В России широко известна классификация переломов нижней трети плечевой кости А.В. Каплана (1975, 1979) [12]. Автор выделяет чрезмышцелковые переломы, межмышцелковые переломы, перелом наружного мыщелка плечевой кости, перелом внутреннего мыщелка плечевой кости, перелом головчатого возвышения плечевой кости, перелом внутреннего надмыщелка плечевой кости, перелом наружного надмыщелка плечевой кости. А.В. Каплан предложил широко известный способ лечения переломов дистального отдела плечевой кости скелетным вытяжением дужкой Каплана за локтевой отросток на отводящей шине с последующей иммобилизацией двухлонгетной гипсовой повязкой. В своих работах А.В. Каплан описывает хирургическое лечение переломов дистального метаэпифиза плечевой кости в объёме точной открытой репозиции перелома, фиксации спицами или кетгутовым швом (рис. 3).



Рис. 3. Остеосинтез внутрисуставного оскольчатого перелома мыщелка плечевой кости спицами. А.В. Каплан, 1979 г.

Автор отмечает травматичность накостного остеосинтеза и нежелательность дополнительной травматизации локтевого сустава в результате повторного оперативного вмешательства с целью удаления конструкций после сращения перелома [12]. Кроме того, остеосинтез внутрисуставных переломов дистального метаэпифиза плечевой кости при помощи скоб, винтов и спиц является нестабильным, может привести к вторичному смещению и миграции металлоконструкции, что требует дополнительной внешней иммобилизации в виде фиксирующих гипсовых, жёстких полимерных повязок или ортезов. Дополнительная внешняя фиксация, даже при сокращённых сроках применения, с большой вероятностью приводит к формированию постиммобилизационных контрактур, что требует дальнейшего восстановительного лечения, а в некоторых случаях – повторных оперативных вмешательств [20, 21, 28, 33]. В 2010 г. Л.В. Сытин, А.А. Цыганов, М.Н. Петряков, Н.Е. Агафонов, Д.В. Поляков описали метод фиксации отломков такими оригинальными авторскими конструкциями, как металлические скобы с памятью формы (рис. 4).



Рис. 4. Остеосинтез скобами с памятью формы

Метод характеризуется низкой степенью хирургической агрессии, отсутствием необходимости использования массивных фиксаторов, однако требует внешней иммобилизации до нескольких недель [28].

История развития метода чрескостного остеосинтеза берёт своё начало в 1831 г., когда впервые американский хирург J. Emsberry использовал аппарат внешней фиксации [29]. В России метод впервые использовал Л.А. Розен в 1917 г., создав аппарат для репозиции и стабилизации отломков, который был назван автором «остеостат» [29]. В результате развития методик внеочагового остеосинтеза на данный момент времени мы имеем множество различных моделей фиксирующих устройств, в том числе и для лечения внутрисуставных переломов локтевого

сустава, как компрессионно-дистракционного типа, так и аппаратов, имеющих в своей конструкции шарнирный механизм (аппарат Илизарова, Гудушаури, шарнирно-дистракционный аппарат Волкова-Оганесяна и др.). Биомеханика, реактивность тканей локтевого сустава и его склонность к посттравматической тугоподвижности, диктуют требования для внеочагового остеосинтеза, подобные требованиям при погружном остеосинтезе: стабильность фиксации отломков, точная репозиция с целью восстановления конгруэнтности суставных поверхностей, возможность раннего начала движений в суставе.

Г.А. Илизаров в 1951 г. предложил модель аппарата внешней фиксации, который обеспечивал высокую стабильность остеосинтеза благодаря проведённым через отломки перекрещивающихся в разных плоскостях, натянутым и закреплённым в кольцах спицам. Конструкция аппарата Илизарова несёт в себе высокую функциональность за счёт универсальности своих элементов. Посредством компоновок и соединений балок, кронштейнов, планок, приставок, колец, стержней и других элементов, возможно проведение фиксирующих спиц в любой необходимой плоскости. Описываются положительные результаты методики остеосинтеза внутрисуставных переломов дистального отдела плечевой кости аппаратами Илизарова с момента его изобретения по настоящее время [7, 24, 32].

В.А. Аверкиев в 1977 г. предложил конструкцию спицевого компрессионно-дистракционного аппарата, который представлял собой опоры из полуколец, соединённых стержнями. На стержнях фиксировались ползуны с шарнирной головкой, в которые через отломки мыщелка плечевой кости проводились и натягивались спицы с упорными площадками (рис. 5). Репозиция и стабилизация отломков дистального отдела плечевой кости производилась за счёт тяги упорных площадок натянутых спиц аппарата, благодаря чему появлялась возможность ранней разработки движений в локтевом суставе [1, 18]. Принципиально иную по механизму межотломковой компрессии модель аппарата предложил Н.О. Каллаев в 1989 г. Аппарат представлял из себя конструкцию из опорных колец, которые фиксировались проксимальнее зоны перелома перекрещивающимися спицами. Кольца аппарата фиксировались между собой резьбовыми стержнями. На дистальном конце резьбовых стержней крепились компрессирующие устройства, в которых устанавливался подпружиненный толкатель для спицы (рис. 5). Репозиция и стабилизация отломков достигалась проведением перпендикулярно линиям перелома спиц с упорными площадками, с последующей компрессией в специализированных элементах аппарата [11, 18]. Возможность репозиции отломков в разных плоскостях при помощи репонирующих узлов представлена в компрессионно-дистракционном аппарате Гафарова-Плаксейчука-Тачиева-Дворкиной (1979 г.). Аппарат состоял из двух дуг, соединённых между собой шарнирными резьбовыми стержнями. Отличительной особенностью аппарата является наличие репонирующих узлов с упорами, при помощи которых осуществляется компрессия отломков. Репонирующие узлы, в свою очередь, при помощи червячных валов могут перемещаться по дистальной дуге аппарата, а также имеют возможность перемещать упоры в вертикальном и горизонтальном направлении. Стабильность остеосинтеза и профилактика ротационного смещения фрагментов перелома достигается проведением через отломки спицы дистальной дуги аппарата (рис. 5) [9].

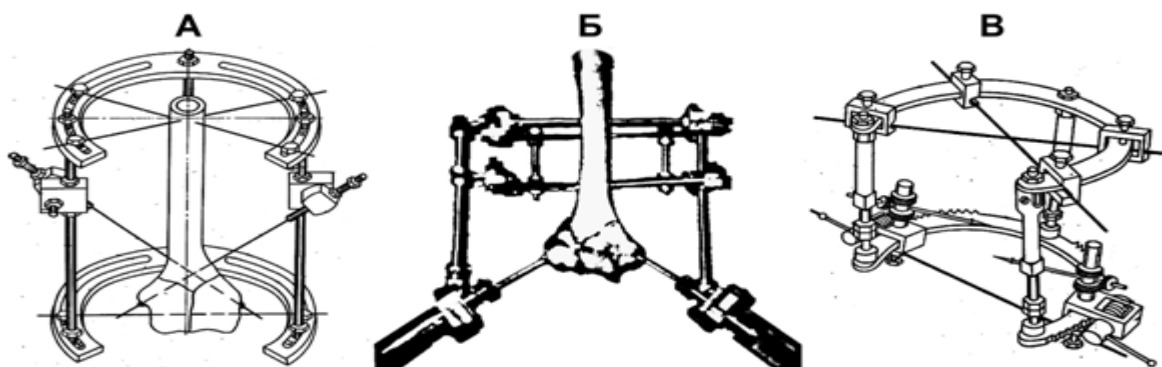


Рис. 5. А – аппарат Аверкиева. Б – аппарат Каллаева. В – аппарат Гафарова-Плаксейчука-Тачиева-Дворкиной

Преимуществами методик чрескостного остеосинтеза является их низкая травматичность при закрытой репозиции и фиксации отломков, сохранение кровоснабжения костных фрагментов, возможность выполнения ранних движений в смежных суставах в условиях стабильного остеосинтеза. Однако, при многооскольчатых внутрисуставных переломах и переломах с грубым смещением отломков (ротации, импрессии и т.п.), во всех случаях требуется ревизия суставной

поверхности плечевой кости с точным её восстановлением, что ограничивает применение закрытой репозиции и остеосинтеза аппаратами внешней фиксации.

Потребность в ранней, эффективной и более щадящей для пациента разработке движений в локтевом суставе при переломах составляющих его костей, вывихах, контрактурах и комбинированных повреждениях, послужила пусковым механизмом для изобретения аппаратов с шарниром в конструкции. Прообразом шарнирных аппаратов внешней фиксации послужили ортезные устройства для разработки, которые состояли из муфт для плеча и предплечья и подвижного узла между ними [25]. В процессе развития, появились шарнирные аппараты с устройствами для дозированной дистракции суставных поверхностей с целью их разобщения и облегчения реабилитации.

После большой экспериментально-клинической работы по изучению кинематики и биомеханики суставов, О.В. Оганесяном и М.В. Волковым в 1968 был разработан шарнирно-дистракционный аппарат для восстановления формы и функции локтевого сустава I модели [8]. С течением времени конструкция моделей аппаратов совершенствовалась, повышалась их функциональность и точность воспроизведения кинематики локтевого сустава. В настоящее время применяется шарнирно-дистракционный аппарат О.В. Оганесяна VII модели, который имеет 4 скобы, при помощи спиц фиксирующие суставные концы. Проксимальные и дистальные скобы жёстко соединены между собой опорными болтами. Проксимальные скобы, называемые осевой и замыкающей, вместе со спицами образуют жёсткую систему, предназначенную для фиксации суставного конца, через который проходит ось вращения сустава, то есть для фиксации дистального конца плечевой кости. Осевая спица проходит через ось вращения сустава и совмещает её с осью вращения аппарата. Дистальные скобы, называемые поворотными, вместе со спицами образуют вторую жёсткую систему, предназначенную для фиксации другого суставного конца, то есть – проксимального конца локтевой кости. Эти жёсткие системы связаны между собой двумя дистракторами. Дистракторы крепят к осевой скобе посредством двухрядного сферического подшипника, закреплённого соосно с осевой спицей. Регулировка объёма движений осуществляется посредством штанги, которая крепится к скобам аппарата. Аппарат для восстановления движений в локтевом суставе VII модели характеризуется возможностью обеспечения пространственно-жёсткой фиксации суставных концов с воспроизведением кинематики локтевого сустава, полной статической и динамической разгрузкой сустава, возможностью выполнения как активных, так и пассивных движений в суставе (рис. 6) [33].

Шарнирно-дистракционный аппарат Аверкиева-Грицанова-Гаас (1980 г.) состоит из опорной поворотных скоб, спиц, дистракторов с узлами крепления. Конструктивная особенность аппарата заключается в наличии пластин с пазами, которые закреплены в основаниях опорной и поворотной скоб, что позволяет производить коррекцию отношения плечевой кости к локтевой кости (например, при вывихах в локтевом суставе) (рис. 6) [2].

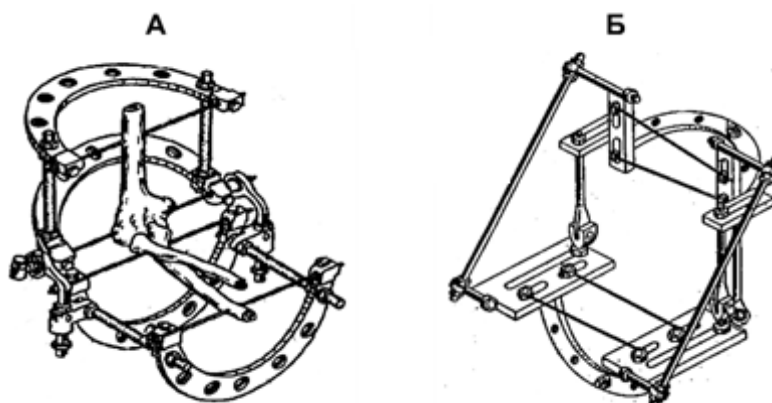


Рис. 6. А – шарнирно-дистракционный аппарат Оганесяна VII модели. Б – аппарат Аверкиева-Грицанова-Гаас

В зарубежной литературе В.Ф. Morrey рассматривает показания к применению и положительные стороны использования шарнирных аппаратов внешней фиксации при травмах локтевого сустава (DJD II, Orthofix Inc., OptiROM, Compass). Автор отмечает, что с использованием аппаратов появляется возможность выполнения ранних движений в локтевом суставе после операции, происходит нейтрализация смещающих сил на отломки и повышение прочности их фиксации,

стабилизация локтевого сустава и создание оптимальных условий для репаративных процессов при травматической нестабильности локтевого сустава (рис. 7) [46].

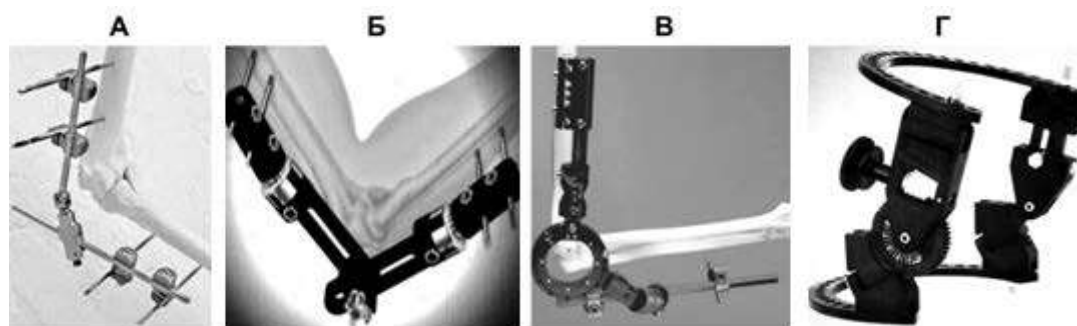


Рис. 7. Модели шарнирных аппаратов внешней фиксации. А – DJD II (Stryker). Б – Orthofix Inc. (McKinney). В – OptiROM (EBI). Г – Compass (Smith & Nephew)

Фундаментальный вклад в развитие травматологии и ортопедии принесли М.Е. Müller, R. Schneider, H. Willenegger, M. Allgöwer и W. Bandi, которые, объединив общие усилия, создали в 1958 г. Ассоциацию остеосинтеза (АО). М.Е. Müller и АО разработали широко известную классификацию, методики лечения переломов, которые представили в своём руководстве [47]. По классификации АО, пересмотренной и опубликованной в январе 2018 года (классификация Muller/AO), внутрисуставные переломы дистального отдела плечевой кости разделены на неполные внутрисуставные переломы и полные внутрисуставные переломы. В свою очередь, неполные внутрисуставные переломы подразделяются на латеральные сагитальные переломы (простой чрезмыщелковый перелом, перелом головчатого возвышения плечевой кости, оскольчатый чрезмыщелковый перелом), медиальные сагитальные переломы (простой чрезмыщелковый перелом через выемку блока плечевой кости и через медиальную часть суставной поверхности, оскольчатый чрезмыщелковый перелом), фронтальные переломы (изолированные и сочетанные переломы головчатого возвышения и блока плечевой кости). Полные внутрисуставные переломы подразделяются на простые или многооскольчатые внутрисуставные переломы в сочетании с простыми или оскольчатыми переломами метафиза плечевой кости. В период с 1958 г. по настоящее время ассоциацией разработаны базовые принципы лечения переломов. При отсутствии противопоказаний авторы рекомендуют оперативное лечение внутрисуставных переломов плечевой кости в объёме открытой репозиции отломков с целью восстановления суставной поверхности, стабильной внутренней фиксации с целью выполнения ранних движений и восстановления функции сустава. Члены ассоциации отмечают малую эффективность и низкую стабильность использования фиксации отломков винтами, спицами и пинами без применения накостного остеосинтеза или внешней иммобилизации до 4 недель при большинстве типов внутрисуставных переломах дистального метаэпифиза плечевой кости [47]. Показаниями для остеосинтеза винтами являются лишь переломы типа А1 и некоторые переломы типа В. Для переломов типа А2, А3, С рекомендован накостный остеосинтез двумя пластинами. Существуют методики остеосинтеза двумя ортогональными (то есть расположенными друг к другу под углом 90°) пластинами и двумя параллельными пластинами. Согласно мнению Ассоциации остеосинтеза, наиболее жёсткой стабилизации отломков можно добиться благодаря фиксации перпендикулярными пластинами. Параллельные же пластины рекомендованы АО к использованию при переломах ниже уровня надмыщелков плечевой кости и при переломах с многооскольчатыми внутрисуставными повреждениями [47].

Однако, по данным литературы, мы отметили, что не существует единого мнения об оптимальной конфигурации расположения пластин и винтов. Согласно ранним биомеханическим исследованиям, отдавалось предпочтение фиксации перпендикулярными пластинами, как наиболее стабильной, тогда как более современные исследования говорят об обратном [36]. В своих исследованиях S.W. O'Driscoll отметил отсутствие противостояния ортогональной конфигурации фиксаторов варусным нагрузкам, которым подвергается локтевой сустав при движениях [36]. В подтверждение этому, многие авторы рекомендуют использование параллельной конфигурации пластин при остеопорозе и многооскольчатых переломах, так как биомеханическими исследованиями доказана их большая стабильность фиксации, противостояние против сагитального смещения, ротации, циклическим варусным и осевым нагрузкам [36, 39]. Установка параллельной латеральной пластины сопровождается техническими трудностями, такими как скелетирование надмыщелка и мобилизация связочных структур [36]. Так же, из-за

небольшого количества мягких тканей и близости к суставной щели, рекомендовано удаление латеральной параллельной пластины после консолидации перелома во избежание их раздражения и развития дегенеративно-дистрофических изменений [36]. По мнению некоторых авторов, при необходимости проведения реостеосинтеза ввиду несращения перелома, разрушении или миграции металлоконструкции, показано использование параллельной конфигурации пластин, как более стабильной [39]. По данным некоторых проведённых биомеханических исследований, разницы в стабильности фиксации между двумя способами нет [39]. Как показало исследование J.P. Kimball, значительная часть кровоснабжения латеральной колонны проходит по задним сегментарным сосудам, что может влиять на сращение при использовании задней пластины [50].

В литературных источниках имеется информация о 20-25% неудовлетворительных результатов лечения переломов, используя стандартные техники АО/ASIF, что побудило к поиску иных способов накостного остеосинтеза [46]. Например, S.W. O'Driscoll, разработал новую концепцию фиксации отломков, основанную на перенесении принципов архитектуры в хирургию. Идея концепции исходит из принципа устойчивости арочной конструкции, где две колонны (фрагменты дистального отдела плечевой кости) фиксированы к их основанию (диафизу плечевой кости) и связаны между собой посредством длинных взаимоблокирующих винтов, проведённых через две параллельно расположенные пластины. Посредством создания конструкции арматурного типа, компрессии дистальных отломков к метадиафизарной части плечевой кости, восстанавливается и удерживается структурное взаимоотношение фрагментов плечевой кости [46].

Кроме конфигурации расположения пластин, большую роль в достижении оптимального результата лечения является правильный выбор конструкции фиксаторов. Пластины динамической компрессии (DCP) быстро вышли из использования, учитывая их массивность и сложность моделирования [50]. 1/3 трубчатые пластины, напротив, были податливыми в моделировании и имели достаточно низкий профиль, однако не обеспечивали достаточной стабилизации отломков [50]. После проведённых исследований, в 1987 году M.B. Henley отметил до 15% имплант-ассоциированных осложнений при лечении переломов дистального отдела плечевой кости, в связи с чем он предлагал от них отказаться. Появление блокируемых пластин возобновило интерес к накостному остеосинтезу [50]. J. Korner, S.W. O'Driscoll провели исследования, которое доказало улучшение жёсткости фиксации [50]. В последнее время вошли в привычную травматолого-ортопедическую практику блокируемые предизогнутые пластины. I. Schuster провёл кадаверное исследование, заключавшееся в сравнении стандартных реконструктивных пластин, блокируемых компрессирующих пластин и предизогнутых блокируемых пластин. По окончании исследования, в группе с нормальной костной плотностью отломков, не было различий в выборе конструкции пластин. В группе со сниженной костной плотностью блокируемые пластины доказали свою эффективность в виде устойчивости к нестабильности и миграции винтов [50]. В дополнение к вышесказанному, в отличие от проксимального метадиафизарного фрагмента, фиксирующегося бикортикально, не всегда есть возможность фиксации дистальных отломков через оба кортикальных слоя. Учитывая то, что сама по себе пластина с угловой стабильностью является некоторым подобием второго кортикального слоя, в некоторых случаях возможно монокортикальное проведение винтов без опасения возникновения нестабильности металлоконструкции [47].

В последние десятилетия набирает популярность разработка и изготовление индивидуальных металлоконструкций для остеосинтеза с использованием технологии компьютерного моделирования. В 2006 г. Н.В. Ярыгин, В.В. Никулин, В.И. Зоря, А.В. Бабовников, Ю.С. Злобина разработали фиксатор, который представлял собой Y-образную пластину, особенностью которой являлось наличие пазов для моделирования и тем, что конструкция анатомически повторяла поверхность мыщелка, обеспечивала стабильность остеосинтеза за счёт проведения блокируемых винтов в разных плоскостях. В дальнейшем в ходе научно-технического прогресса, появления технологии индивидуального изготовления имплантов, разработана пластина Краб 3D, не требующая моделирования [26, 27, 35] (рис.8).

Внутрисуставные переломы требуют точной репозиции и надёжной фиксации, репарации костной ткани по типу первичного сращения и недопустимости заживления через образование избыточной костной мозоли, что диктует травматологу необходимость использования остеосинтеза, руководствуясь принципами абсолютной стабильности [47]. Достичь абсолютную стабильность отломков позволяет использование компрессирующих винтов, проведённых перпендикулярно линиям перелома и пластины [47]. Зачастую, при накостном остеосинтезе не предоставляется возможным произвести фиксацию по ортопедическим канонам, то есть пластины позволяют застабилизировать отломки и восстановить их пространственное взаиморасположение, но не позволяет провести винты перпендикулярно линиям перелома, обеспечив стабильную межотломковую компрессию [46].

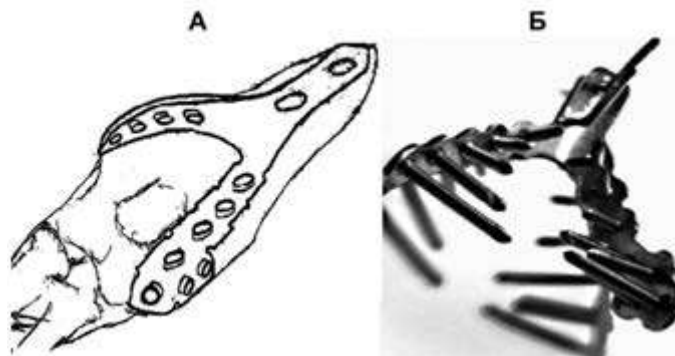


Рис. 8. А – схема пластины «Краб 3-D». Б – внешний вид пластины «Краб 3-D»

Рассматривая различные варианты последствий ЖЭ не надо забывать, что между системой бронхиальных и легочной артерий кровообращение происходит кроме сети капилляров и по анастомозам разного типа: артерио-венозными, т.е. между ветвями легочной артерии и бронхиальными венами; вено-венозными; артерио-артериальными; капилляро-капиллярными в респираторных бронхиолах. Надо так же учитывать, что примерно 20% крови, протекающей через сосуды легких, не участвует в газообмене, т.к. 10 % этой крови течет по анастомозам, а 10% проходит через капилляры плевры, диаметр которых превышает в десять раз диаметр обычного капилляра.

Внутриартикулярные переломы требуют точной репозиции и надёжной фиксации, репарации костной ткани по типу первичного сращения и недопустимости заживления через образование избыточной костной мозоли, что диктует травматологу необходимость использования остеосинтеза, руководствуясь принципами абсолютной стабильности [47]. Достижение абсолютной стабильности отломков позволяет использование компрессирующих винтов, поведённых перпендикулярно линиям перелома и пластины [47]. Зачастую, при накостном остеосинтезе не предоставляется возможным произвести фиксацию по ортопедическим канонам, то есть пластины позволяют застабилизировать отломки и восстановить их пространственное взаиморасположение, но не позволяют провести винты перпендикулярно линиям перелома, обеспечив стабильную межотломковую компрессию [46].

Анализируя данные литературы, можно сделать вывод, что накостный остеосинтез при точной репозиции перелома обеспечивает стабильную фиксацию отломков, однако метод не лишён недостатков. Хирургическая агрессия, травматичность применения данного вида остеосинтеза, необходимость скелетирования мышечка плеча, воздействия массивных конструкций на мягкие ткани при движениях в локтевом суставе провоцируют развитие дегенеративно-дистрофических процессов в плечелоктевом и плечелучевом суставах [29]. Контакт массивных металлоконструкций с тканями сустава, ведущий к появлению и прогрессированию дегенеративно-дистрофических изменений сустава, адаптивная перестройка кости с развитием т.н. «stress-shielding» синдрома, периимплантный остеопороз, риски миграции, гнойно-воспалительных осложнений, аллергических реакций, обуславливают необходимость удаления металлоконструкций после консолидации перелома [10]. Оперативное вмешательство по удалению металлоконструкций после является дополнительной травмой для сустава. Так же, некоторые авторы отмечают экономически невыгодный аспект госпитализации таких пациентов [10]. В 30-35% случаев операция может сопровождаться непредвиденными техническими сложностями (необходимость расширения объёмов операции, рефрактура, большая кровопотеря и др.), вплоть до невозможности удаления металлоконструкции [10].

Ещё одной проблемой для травматологов стали внутриартикулярные переломы блока и головчатого возвышения мышечка плечевой кости. Переломы, зафиксировать которые обычными способами практически невозможно. Оптимизируя ранее созданные классификации так называемых «фронтальных» переломов дистального отдела плеча, J.H. Dubberley с соавторами в 2006 году публикует научную статью с собственной классификацией, в которой выделяет 3 группы переломов [41]. Тип 1 по Dubberley – это переломы головчатого возвышения плечевой кости с вовлечением или без вовлечения небольшого края блока плечевой кости. Тип 2 и 3 – переломы головчатого возвышения и блока плечевой кости единым и двумя фрагментами соответственно. Каждый тип классифицируется в зависимости от отсутствия (А) или наличия (В) раздробления задней части мышечка (рис. 9).

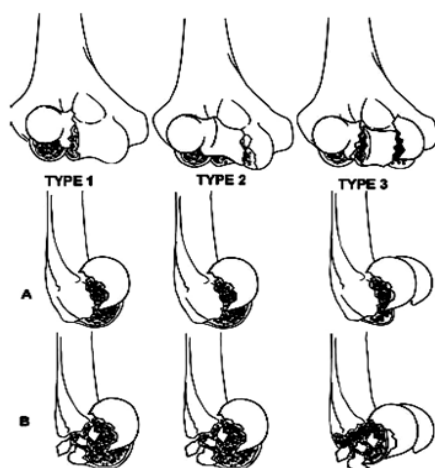


Рис. 9. Классификация переломов J.H. Dubberley

Описываются методики остеосинтеза отломков губчатыми винтами, винтами типа Herbert, биодеградируемыми пинами, накостного остеосинтеза реконструктивными пластинами с последующей дополнительной внешней съёмной иммобилизацией до 6 недель с момента операции. Указывается о применении костной аутопластики при переломах типа 1В, 2В и 3В [41].

В таких случаях по данным отечественной и зарубежной литературы, применяются методики остеосинтеза переломов дистального отдела плечевой кости пластинами и винтами в комбинации с различными моделями аппаратов внешней фиксации [15, 19-21, 24, 33, 42, 44, 48].

В 2004 г. Л.Ю. Науменко и Д.С. Носивец применили и описали метод остеосинтеза внутрисуставных переломов дистального отдела плечевой кости реконструктивными или конгруэнтными пластинами и авторским одноплоскостным стержневым аппаратом внешней фиксации с шаровым шарниром, который позволяет выполнять разработку движений в локтевом суставе в условиях стабильного накостного остеосинтеза [19-21]. Отличительными особенностями устройства является отсутствие осевой спицы, наличие механизмов, позволяющих производить дозированную distraction суставных поверхностей (рис. 10).

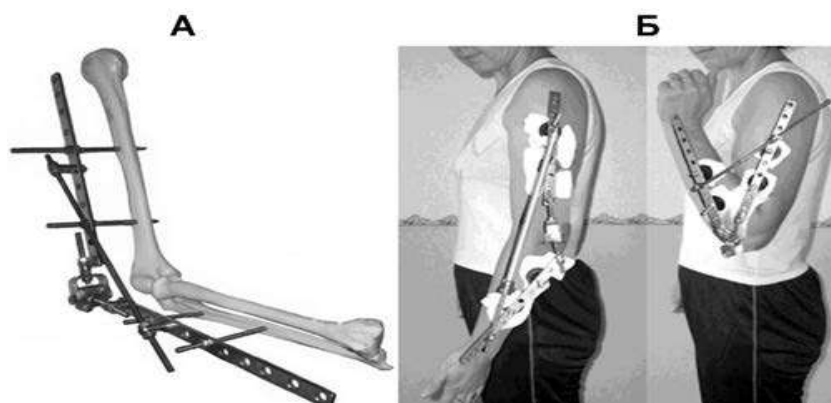


Рис. 10. А – модель одноплоскостного стержневого аппарата внешней фиксации с шаровым шарниром. Б – внешний вид пациента с аппаратом

Похожую методику комбинированного остеосинтеза описывают в 2009 г. Д.В. Самусенко и В.А. Крылов. Авторы описали случай комбинированного остеосинтеза оскольчатого внутрисуставного перелома дистального метаэпифиза плечевой кости пластинами по методике АО и аппаратом Илизарова с шарниром. В отличие от других описанных методик комбинированного остеосинтеза, в данном аппарате не предусматривается создание условий для distraction суставных поверхностей [24].

В ЦИТО им. Н.Н. Приорова в 2015 г. Г.А. Кесян., А.С. Самков, Г.С. Карапетян, И.М. Дан разработали метод комбинированного погружного остеосинтеза переломов блока плечевой кости канюлированными винтами и шарнирно-дистракционным аппаратом внешней фиксации Оганесяна [15, 33]. Метод сочетает в себе положительные свойства открытой репозиции отломков

с целью восстановления конгруэнтности суставной поверхности, разгрузки и ранней разработки сустава в условиях шарнирно-дистракционного аппарата (рис. 11).

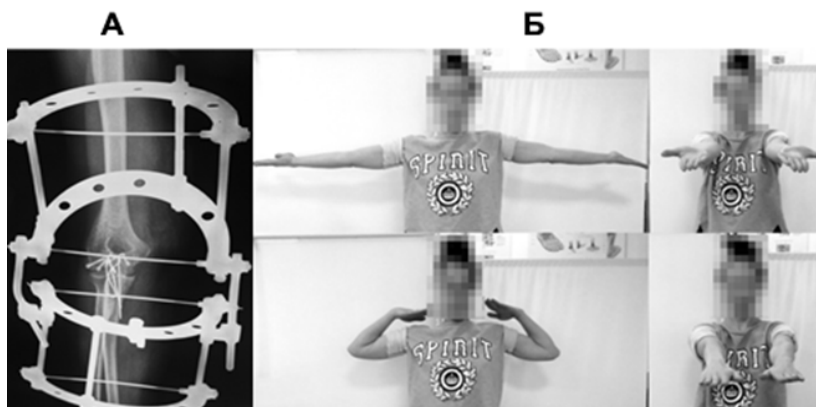


Рис.11. А – рентгенограмма локтевого сустава после комбинированного остеосинтеза перелома блока плечевой кости винтами и шарнирно-дистракционным аппаратом О.В. Оганесяна, остеосинтез остеотомированного локтевого отростка локтевой кости по Веберу-Мюллеру. Б – функциональный результат через год после оперативного лечения

Похожие методики комбинированного остеосинтеза винтами и различными моделями шарнирно-дистракционных аппаратов (DJD-Stryker, OptiROM-Biomet, EBI) описаны в зарубежной литературе [42, 44, 48]. Авторы статей указывают, что по сравнению с накостным остеосинтезом, фиксация отломков винтами в комбинации с шарнирно-дистракционным аппаратом внешней фиксации характеризуется меньшей травматичностью и хирургической агрессией, но в то же время не исключает выполнение ранних движений в суставе в условиях надёжной фиксации отломков. По данным литературы, метод может быть рекомендован для лечения пациентов с общими и местными факторами риска, (риск гнойно-воспалительных осложнений, асептического некроза отломков, наличие сопутствующей соматической патологии, пожилой и старческий возраст) [44]. Так Р. Maniscalco, A.L. Pizzoli, L. Renzi Brivio и M. Saforio в 2014 году описали хорошие результаты оперативного лечения пациентов пожилой возрастной группы с внутрисуставными переломами и переломовывихами костей локтевого сустава, заключавшегося в минимально инвазивном остеосинтезе в сочетании со стержневым шарнирным аппаратом внешней фиксации F4 Motion Citieffe (рис. 12) [44].

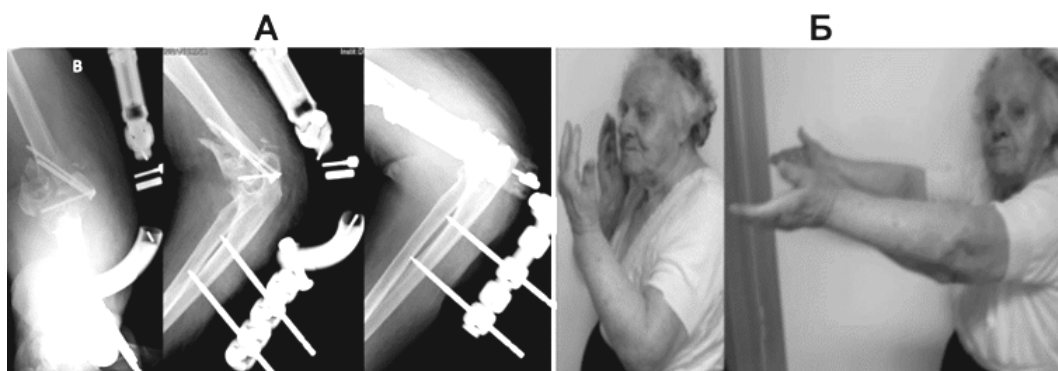


Рис. 12. А – рентгенограмма локтевого сустава после транскутанного комбинированного остеосинтеза оскольчатого перелома мышцелка плечевой кости винтами и шарнирно-дистракционным аппаратом. Б – функциональный результат оперативного лечения через год после операции

В настоящее время обсуждается вопрос о необходимости удаления погружных конструкций после сращения перелома. Как было изложено выше, удаление металлоконструкций в 30-35% случаев могут сопровождаться непредвиденными техническими трудностями вплоть до рефрактур и невозможности удаления пластин [10]. В 1954 г. N.A. Higgins путём конденсации гликолевой кислоты, получил полигликолевую кислоту, что послужило толчком к изучению биосовместимых биоразлагаемых материалов в медицине [4, 34]. В 1971 г. R.K. Kulkarni сообщил о биосовместимости полимолочной кислоты у животных. В дальнейшем происходят успешные

клинические испытания фиксаторов из полигликоевой и полимолочной кислот (пины, пластины, штифты, винты) [4, 31, 34]. Исследуются новые материалы, комбинации материалов для производства биodeградируемых фиксаторов, в том числе и для остеосинтеза внутрисуставных переломов дистального метаэпифиза плечевой кости, отмечаются их положительные свойства по сравнению с фиксаторами из титана и стали [4, 33, 34, 40, 41] (рис. 13).

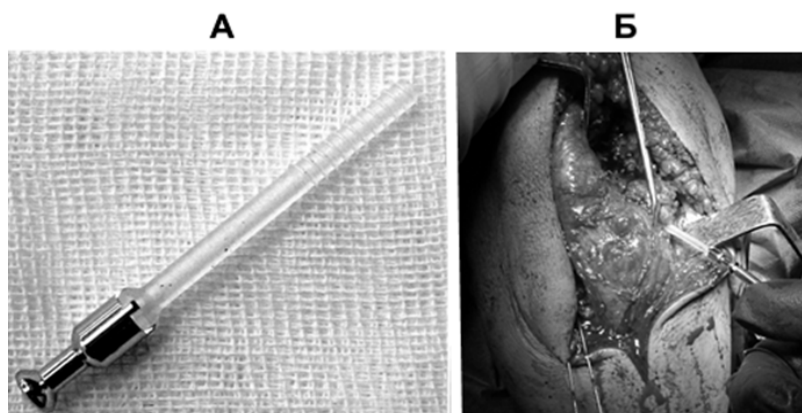


Рис. 13. А – внешний вид винта из биodeградируемого материала. Б – остеосинтез отломка мышцелка плечевой кости биodeградируемым винтом

Большой интерес представляют собой исследования иного типа биорезорбируемых материалов – имплантов на основе магния, которые появились примерно в 2013 г. [37]. Имплантаты из сплавов магния, согласно исследованиям, обладают всеми положительными свойствами биodeградируемых фиксаторов, как и фиксаторов из полимеров молочной и гликолевой кислот [23, 49]. По данным литературных источников, фиксаторы из сплава магния с успехом применяются в лечении внутрисуставных переломов дистального отдела плечевой кости [37].

Заключение

Анализируя данные отечественных и зарубежных литературных источников, можно сказать, что лечение внутрисуставных переломов дистального метаэпифиза плечевой кости является серьёзной проблемой современной травматологии и ортопедии. Необходимо выделить основные принципы лечения переломов данной области, которые утвердились и совершенствовались благодаря накоплению опыта и научно-техническому прогрессу.

Условиями благоприятных исходов оперативного лечения являются: анатомичная репозиция отломков для восстановления конгруэнтности суставных поверхностей локтевого сустава; раннее выполнение движений в локтевом суставе; создание условий для надёжной фиксации отломков во избежание их смещения во время разработки движений; выбор минимально травматичного оперативного доступа и метода фиксации отломков с целью снижения степени хирургической агрессии и послеоперационных осложнений; в сложных случаях использование комбинированных методов остеосинтеза для проведения ранней разработки движений. До сих пор идёт поиск оптимальных способов лечения, которые удовлетворяли бы вышеперечисленные условия, происходит разработка новых фиксаторов, материалов для имплантов, что подтверждает актуальность дальнейших исследований.

Литература (references)

1. Аверкиев В.А. Компрессионно-дистракционный аппарат // Патент СССР на изобретение № 667205. Опубликовано 15.06.1979. Бюллетень №22. [Averkiev V.A. *Kompressionno-distraktsionnyi apparat*. Compression distraction apparatus // Patent of USSR N667205. Publication 15.06.1979. Bulletin N22 (in Russian)]
2. Аверкиев В.А., Грицанов А.И., Гаас А.В. Аппарат для разработки движений в суставе // Патент СССР на изобретение №959769. Опубликовано 23.09.1982. Бюллетень №35. [Averkiev V.A., Gritsanov A.I., Gaas A.V. *Apparat dlya razrabotki dvizhenii v sustave*. The apparatus for the development of movements in the joint. // Patent of USSR N959769. Publication 23.09.1982. Bulletin N35 (in Russian)]

3. Агаджанян В.В., Пронских А.А., Демина В.А. и др. Биодegradуемые импланты в ортопедии и травматологии. Наш первый опыт // Политравма. – 2016. – №4. – С. 85-93. [Agadzhanyan V.V., Pronskikh A.A., Demina V.A. i dr. *Politravma*. Politrauma. – 2016. – N4. – P. 85-93. (in Russian)]
4. Башуров З.К. Лечение переломов в Древнем Египте // Травматология и ортопедия России. – 2012. – Т.4, №66. – С. 120 – 125. [Bashurov Z.K. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. Traumatology and Orthopedics of Russia. – 2012. – T.4, N66. – P.120-125. (in Russian)]
5. Белов Д. Биоразлагаемый полимер полилактид // Наука и инновации. – 2013. – №9. – С. 21-23. [Belov D. *Nauka i innovatsii*. Science and Innovation. – 2013. – N9. – P.21-23 (in Russian)]
6. Бойчев Б., Комфорти Б., Чоканов К. Оперативная травматология и ортопедия / Под редакцией Бойчева Б. – София: Медицина и физкультура, 1961. – 832 с. [Boichev B., Komforti B., Chokanov K. *Operativnaya travmatologiya i ortopediya* / Pod redaktsiei Boicheva B. Operative Traumatology and Orthopedics. – Sofiya: Medicine and physical culture, 1961. – 832p. (in Russian)]
7. Бойчук С.П., Самусенко Д.В., Хубаев Н.Д., Крылов В.А. Оперативное лечение закрытых переломов мыщелка плеча у взрослых методом чрескостного остеосинтеза // Гений ортопедии. – 2009. – №2. – С. 106-109. [Boichuk S.P., Samusenko D.V., Khubaev N.D., Krylov V.A. *Genii ortopedii*. The genius of Orthopedics. – 2009. – N2. – P. 106-109. (in Russian)]
8. Волков М.В., Оганесян О.В. Аппарат для хирургического лечения заболеваний и повреждений суставов // Патент СССР на изобретение №306842. Опубликовано 21.06.1971. Бюллетень №20. [Volkov M.V., Oganesyanyan O.V. *Apparat dlya khirurgicheskogo lecheniya zabolevaniy i povrezhdeniy sustavov*. The apparatus for surgical treatment of diseases and injuries of joints // Patent of USSR N306842. Publication 21.06.1971. Bulletin N20 (in Russian)]
9. Гафаров Х.З., Плаксейчук Ю.А., Тачиев С.А., Дворкина М.Е. Аппарат для лечения внутрисуставных переломов // Патент СССР на изобретение № 854382. Опубликовано 15.08.1981. Бюллетень № 30. [Gafarov Kh.Z., Plakseichuk Yu.A., Tachiev S.A., Dvorkina M.E. *Apparat dlya lecheniya vnutrisustavnykh perelomov*. Apparatus for the treatment of intraarticular fractures // Patent of USSR N854382. Publication 15.08.1981. Bulletin N30 (in Russian)]
10. Загородний Н.В., Волна А.А., Панин М.А. Удаление имплантатов // Vestnik RUDN, seriya Meditsina. – 2010. – №4. – С. 44-51. [Zagorodnii N.V., Volna A.A., Panin M.A. *Vestnik RUDN, seriya Medicina*. RUDN Journal of Medicine. – 2010. – N4. – P. 44-51 (in Russian)]
11. Каллаев Н.О. Устройство для остеосинтеза около- и внутрисуставных переломов // Патент СССР на изобретение № 1731200. Опубликовано 07.05.1992. Бюллетень №17. [Kallaev N.O. *Ustroistvo dlya osteosinteza okolo- i vnutrisustavnykh perelomov*. Device for osteosynthesis of para- and intraarticular fractures // Patent of USSR N1731200. Publication 07.05.1992. Bulletin N17 (in Russian)]
12. Каплан А.В. Повреждения костей и суставов. 3-е изд. – М.: Медицина, 1979. – 568 с. [Kaplan A.V. *Povrezhdeniya kostei i sustavov. 3-e izd.* Bones and Joint Injuries. 3rd ed. – Moscow: Medicine, 1979. – 568 p.]
13. 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 korrektsii operativnoi agressii v kompleksnom lechenii ortopedicheskoi 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)]
14. Кесян Г.А., Арсеньев И.Г., Уразгильдеев Р.З., Карапетян Г.С. Дифференцированный подход к оперативному лечению последствий тяжёлых повреждений локтевого сустава // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т.16, №4. – С. 161-167. [Kesyanyan G.A., Arsen'ev I.G., Urazgil'deev R.Z., Karapetyan G.S. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2017. – V.16, N4. – P. 161-167. (in Russian)]
15. Кесян Г.А., Самков А.С., Карапетян Г.С., Дан И.М. Способ комбинированного остеосинтеза внутрисуставных переломов блока плечевой кости с использованием погружных компрессионных винтов и шарнирно-дистракционного аппарата внешней фиксации // Патент РФ на изобретение №2612812. Опубликовано 13.03.2017. Бюллетень №8 [Kesyanyan G.A., Samkov A.S., Karapetyan G.S., Dan I.M. *Sposob kombinirovannogo osteosinteza vnutrisustavnykh perelomov bloka plechevoi kosti s ispol'zovaniem pogruzhnykh kompressionnykh vintov i sharnirno-distraktsionnogo apparata vneshnei fiksatsii*. The method of combined osteosynthesis of intraarticular fractures of the humerus trochlea using immersion compression screws and hinged elbow external fixator // Patent of RF N2612812. Publication 13.03.2017. Bulletin N8 (in Russian)]
16. Кесян Г.А., Уразгильдеев Р.З., Дан И.М. и др. Гетеротопическая оссификация крупных суставов, как осложнение травм и заболеваний нервной системы (обзор литературы) // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т. 16, №4. – С. 154-160. [Kesyanyan G.A., Urazgil'deev R.Z., Dan I.M. i dr. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2017. – T.16, N4. – P. 154-160 (in Russian)]
17. Макаров В.Б., Левадный Е.В., Страфун А.С. Математическое моделирование контактных напряжений и объёма движений в локтевом суставе при переломе блока плечевой кости со смещением // Травма. –

2015. – Т.16, №2. – С. 12-19. [Makarov V.B., Levadnyi E.V., Strafun A.S. *Travma*. Trauma. – 2015. – V.16, N2. – P. 12-19 (in Russian)]
18. Морозов Д.С. Лечение внутрисуставных переломов дистального отдела плечевой кости: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 162 с. [Morozov D.S. *Lechenie vnutrisustavnykh perelomov distal'nogo otdela plechevoi kosti (kand. dis.)*. Treatment of intraarticular fractures of the distal humerus (Candidate Thesis). – Moscow, 2009. – 162 p. (in Russian)]
19. Науменко Л.Ю., Бойко И.В., Носивец Д.С. и др. Апарат для оперативного лікування контрактур ліктьового суглоба // Патент України на изобретение № 11631. Опубликовано 16.01.2006. Бюллетень №1. [Naumenko L.Yu., Boyko Y.V., Nosyvec D.S. i dr. *Aparat dlya operatyvnogo likuvannya kontraktur likt'ovogo sugloba*. The device for surgical treatment of contractures of the elbow joint // Patent of Ukraine № 11631. Publication 16.01.2006. Bulletin N1 (in Ukrainian)]
20. Науменко Л.Ю., Носивец Д.С. Оперативное лечение пациентов с переломами дистального метаэпифиза плечевой кости методом комбинированного остеосинтеза // Травматология и ортопедия России. – 2009. – Т. 1, №51. – С. 16-20. [Naumenko L.Yu., Nosivets D.S. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. Traumatology and Orthopedics of Russia. – 2009. – V.1, N51. – P.16-20. (in Russian)]
21. Науменко Л.Ю., Носивец Д.С. Преимущества одноплоскостного аппарата внешней фиксации с шаровым шарниром в лечении пациентов с полными внутрисуставными переломами дистального метаэпифиза плечевой кости // Гений ортопедии. – 2009. – №3. – С. 99-105. [Naumenko L.Yu., Nosivets D.S. *Genii ortopedii*. The Genius of Orthopedics. – 2009. – N3. – P. 99-105. (in Russian)]
22. Орешков А.Б., Абдулрахим М., Шарлан А.М., Резник А.В. Исторический обзор внешней иммобилизации // Гений ортопедии. – 2014. – №4. – С. 98-103. [Oreshkov A.B., Abdulrahim M., Sharlan A.M., Reznik A.V. *Genii ortopedii*. The Genius of Orthopedics. – 2014. – N4. – P. 98-103. (in Russian)]
23. Павлинич С.Н. Изучение безопасности биодеградируемых сплавов на основе магния для производства биосовместимых имплантов // Учёные записки Тамбовского отделения РoSMU. – 2014. – №2. – С. 310-313. [Pavlinich S.N. *Uchenye zapiski Tambovskogo otdeleniya RoSMU*. Scientific Notes of the Tambov Branch of RoSMU – 2014. – N2. – P. 310-313 (in Russian)]
24. Самусенко Д.В., Крылов В.А. Использование комбинированного остеосинтеза при лечении больного с оскольчатый внутрисуставным переломом мыщелка плеча // Гений ортопедии. – 2009. – №2. – С. 96-98. [Samusenko D.V., Krylov V.A. *Genii ortopedii*. The Genius of Orthopedics. – 2009. – N2. – P. 96-98. (in Russian)]
25. Серебренников Н.А. Аппарат для разработки движений в локтевом суставе при наличии контрактур // Патент СССР на изобретение № 337125. Опубликовано 05.05.1972. Бюллетень №15. [Serebrennikov N.A. *Aparat dlya razrabotki dvizhenii v loktevom sustave pri nalichii kontraktur*. The apparatus for the development of movements in the elbow joint in the presence of contractures // Patent of USSR N337125. Publication 05.05.1972. Bulletin N15 (in Russian)]
26. Смыслов А.В., Бабовников А.В., Зоря В.И., Цыпурский И.Б. Клинический пример использования нового трехплоскостного фиксатора для остеосинтеза переломов дистального отдела плечевой кости // Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». – 2011. – Т.13. – С. 118-119. [Smyslov A.V., Babovnikov A.V., Zorya V.I., Tsyurskii I.B. *Elektronnyi sbornik nauchnykh trudov «Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke»*. Electronic Collection of Scientific Papers "Health and Education in the XXI Century." – 2011. – T.13. – P.118-119. (in Russian)]
27. Смыслов А.В., Бабовников А.В., Цыпурский И.Б., Пряжников Д.А. Сравнительная оценка и поиск нового фиксатора для остеосинтеза переломов дистального отдела плечевой кости // Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». – 2011. – Т.13. – С. 116-117. [Smyslov A.V., Babovnikov A.V., Tsyurskii I.B., Pryazhnikov D.A. *Elektronnyi sbornik nauchnykh trudov «Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke»*. Electronic Collection of Scientific Papers "Health and Education in the XXI Century." – 2011. – T.13. – P.116-117. (in Russian)]
28. Сытин Л.В., Цыганов А.А., Петряков М.Н. и др. Остеосинтез у больных с переломами дистального сегмента плечевой кости // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – №8. – С. 50-54. [Sytin L.V., Tsyganov A.A., Petryakov M.N. i dr. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. Siberian Medical Journal. – 2010. – N8. – P. 50-54. (in Russian)]
29. Тюляев Н.В., Воронцова Т.Н., Соломин Л.Н., Скоморошко П.В. История развития и современное состояние проблемы лечения травм конечностей методом чрескостного остеосинтеза (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. – 2011. – Т.2, №60. – С. 179-190. [Tyulyaev N.V., Vorontsova T.N., Solomin L.N., Skomoroshko P.V. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. Traumatology and Orthopedics of Russia. – 2011. – T.2, N60. – P.179-190. (in Russian)]
30. Уотсон-Джонс Р. Переломы костей и повреждения суставов (пер. с англ.). – М.: Медицина, 1972. – 672 с. [Uotson-Dzhons R. *Perelomy kostei i povrezhdeniya sustavov (per. s angl.)*. Fractures of Bones and Joint Injuries. – Moscow: Medicine, 1972. – 672 p.]

31. Хвисьюк О.М., Павлов О.Д., Карпінський М.Ю., Карпінська О.Д. Дослідження тривалості збереження жорсткості фіксації кісткових уламків біодеградуючими накістковими пластинами на основі полілактиду // *Травма*. – 2018. – Т.19, №5. – С.98-105. [Hvysyuk O.M., Pavlov O.D., Karpinskyy M.Yu., Karpins'ka O.D. *Trauma*. Trauma – 2018. – V.19, N5. – P.98-105 (in Ukrainian)]
32. Швед С.И. Наш многолетний опыт применения чрескостного остеосинтеза в лечении больных с внутри- и околоуставными переломами // *Гений ортопедии*. – 2013. – №2. – С. 112-116. [Shved S.I. *Genii ortopedii*. The Genius of Orthopedics. – 2013. – N2. – P. 112-116. (in Russian)]
33. Шуйский А.А., Кесян Г.А., Уразгильдеев Р.З. и др. Опыт лечения внутрисуставных переломов дистального метаэпифиза плечевой кости методом комбинированного остеосинтеза погружными винтами и шарнирно-дистракционным аппаратом внешней фиксации // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова*. – 2018. – №2. – С. 56-62. [Shuiskii A.A., Kesyan G.A., Urazgil'deev R.Z. i dr. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N. N. Priorova*. Bulletin of Traumatology and Orthopedics. N.N. Priorova. – 2018. – N2. – P56-62. (in Russian)]
34. Якимов Л.А., Слияков Л.Ю., Бобров Д.С. и др. Биодegradуемые импланты. Становление и развитие. Преимущества и недостатки. (обзор литературы) // *Кафедра травматологии и ортопедии*. – 2017. – Т. 1, №21. – С. 47-52. [Yakimov L.A., Slinyakov L.Yu., Bobrov D.S. i dr. *Kafedra travmatologii i ortopedii*. Department of Traumatology and Orthopedics. – 2017. – V. 1, N21. – P. 47-52. (in Russian)]
35. Ярыгин Н.В., Никулин В.В., Зоря В.И. и др. Фиксатор для остеосинтеза переломов дистального отдела плечевой кости // Патент РФ на изобретение № RU66183U1. Опубликовано 10.07.2007. Бюллетень №25. [Yarygin N.V., Nikulin V.V., Zorya V.I. i dr. *Fiksator dlya osteosinteza perelomov distal'nogo otdela plechevoi kosti*. Fixator for osteosynthesis of distal humerus fractures. // Patent of RF № RU66183U1. Publication 10.07.2007. Bulletin N25 (in Russian)]
36. Atalar A.C., Tunali O., Ersen A. et al. Biomechanical comparison of orthogonal versus parallel double plating systems in intraarticular distal humerus fractures // *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*. – 2016. – P. 1-6.
37. Bian D., Deng J., Li N. et al. In vitro and in Vivo studies on biomedical magnesium low-alloying with elements gadolinium and zinc for orthopaedic implant applications // *ACS Applied Materials and Interfaces*. – 2018. – P. 1-49.
38. Biber R., Pauser J., Geßlein M., Bail H.J. Magnesium-based absorbable metal screws for intra-articular fracture fixation // *Hindawi Publishing Corporation. Case Reports in Orthopedics*. – 2016. – V.2016. – P. 1-4.
39. Bonyun M., Nauth A., Egol K.A. et al. Hot topics in biomechanically directed fracture fixation // *Journal of Orthopaedic Trauma*. – 2014. – V. 28, N4. – P. 32-35.
40. Carrol M.J., Athwal G.S., King G.J.W., Faber K.J. Capitellar and trochlear fractures // *Hand Clin*. – 2015. – P. 1-16.
41. Dubberley J.H., Faber K.J., MacDermid J.C. et al. Outcome after open reduction and internal fixation of the capitellar and trochlear fractures // *The Journal of Bone and Joint Surgery*. – 2006. – V. 88-A, N1. – P. 46-54.
42. Giannicola G., Sacchetti F.M., Greco A. et al. Open reduction and internal fixation combined with hinged elbow fixator in capitellum and trochlea fractures // *Acta Orthopaedica*. – 2010. – V.81,N2. – P. 230-235.
43. Kocher T. Beiträge zur Kenntniss einiger praktisch wichtiger Fracturformen. – Basel, Leipzig. – 1896. – 307 p.
44. Maniscalco P., Pizzoli A.L., L. Renzi Brivio, M. Caforio. Hinged external fixation for complex fracture-dislocation of the elbow in elderly people // *Injury*. – 2014. – P. 1-5.
45. McKee M. D., Jupiter J.B., Bamberger H.B. Coronal shear fractures of the distal end of humerus // *The Journal of Bone and Joint Surgery*. – 1996. – V.78-A, N1. – P. 49-54.
46. Morrey B.F., Sanchez-Sotelo J. The elbow and its disorders. – Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2009. – 1211 p.
47. Ruedi T.P., Buckley R.E., Moran C. G. AO principles of fracture management. – New York: Thieme, 2007. – 947 p.
48. Singh A.P., Singh A.P., Vaishya R. Open reduction and internal fixation combined with hinged elbow fixator in capitellum and trochlea fractures // *Acta Orthopaedica*. – 2010. – V.81, N4. – P. 518-519.
49. Sonnow L., Konneker S., Vogt F et al. Biodegradable magnesium Herbert screw - image quality and artifacts with radiography, CT and MRI // *BMC Medical Imaging*. – 2017. – N16. – P.1-9.
50. Ul Islam. S., Glower A.W., Waseem M. Challenges and solutions in management of distal humerus fractures // *The Open Orthopaedics Journal*. – 2017. – N11. – P.1292-1307.

Информация об авторах

Кесян Гурген Абавенович – доктор медицинских наук, профессор, врач травматолог-ортопед, заведующий отделением ортопедии взрослых ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова», Россия. 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», Россия. E-mail: rashid-uraz@rambler.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», Россия. E-mail: igo23602098@yandex.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», Россия. E-mail: dr.karapetian@mail.ru

Левин Андрей Николаевич – кандидат медицинских наук, кандидат медицинских наук, врач травматолог-ортопед отделения ортопедии взрослых ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова», Россия. E-mail: levin-cito@mail.ru

Кесян Овсен 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», Россия. 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

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 615.322/615.254.1

14.04.02 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.28

ДИУРЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РОДА *PRUNELLA* (LAMIACEAE)

© Шамилов А.А., Поздняков Д.И., Гарсия Е.Р., Черников М.В.

*Пятигорский медико-фармацевтический институт - филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», Россия, 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, д.11.**Резюме*

Цель. В условиях эксперимента оценить диуретическое действие и влияние на электролитный состав сыворотки крови сухих остатков из водно-спиртовых и водных извлечений, полученных из травы *Prunella vulgaris* L., *Prunella laciniata* L. и *Prunella grandiflora* L.

Методика. Работа выполнена на крысах-самцах Wistar, которым за 30 мин. до водной нагрузки вводили исследуемые сухие остатки из водно-спиртовых и водных извлечений в дозе 100 мг/кг в объеме 2,5% от массы тела и референтные препараты: фуросемид в дозе 10 мг/кг (таблетки, *per os*) и спиронолактон в дозе 25 мг/кг (капсулы, *per os*). Далее по истечении 6 ч. у крыс регистрировали объем выделившийся мочи и осуществляли забор крови с целью определения концентрации ионов натрия, калия, магния и кальция.

Результаты. В ходе исследования было установлено, что в ряду изучаемых сухих остатков из извлечений наиболее выраженной диуретической активностью обладают сухие остатки из водных извлечений, полученные из травы *Prunella vulgaris* L., *Prunella laciniata* L. и *Prunella grandiflora* L., на фоне введения которых объем отделяемой мочи у крыс увеличился (по отношению к интактным животным) в 3,9 раза ($p < 0,05$); 3,7 раза ($p < 0,05$) и 4,1 раза ($p < 0,05$), соответственно. При этом при применении исследуемых сухих остатков из водных извлечений относительно интактных животных отмечено снижение концентрации ионов натрия и кальция, сопровождаемое повышением содержания магния и калия в сыворотке крови. Стоит отметить, что при введении крысам сухих остатков из водно-спиртовых извлечений из травы *Prunella vulgaris* L., *Prunella laciniata* L. и *Prunella grandiflora* L. статистически значимых изменений изучаемых параметров в сравнении с интактной группой животных не установлено.

Заключение. Сухие остатки из водных извлечений, полученные из травы *Prunella vulgaris* L., *Prunella laciniata* L. и *Prunella grandiflora* L., обладают диуретической активностью с сохранением сывороточной концентрации ионов магния и калия, сопоставимой с таковой у спиронолактона.

Ключевые слова: диуретики, черноголовка, растительные извлечения, электролиты

DIURETIC ACTIVITY OF THE *PRUNELLA* GENUS (LAMIACEAE) REPRESENTATIVES

Shamilov A.A., Pozdnyakov D.I., Garsiya E.R., Chernikov M.V.

*Pyatigorsk medical and pharmaceutical Institute -branch of the Volgograd state medical University, 11, Kalinina Ave, 357532, Pyatigorsk, Russia**Abstract*

Objective. Under experimental conditions, to evaluate the diuretic properties and the effect on the electrolyte composition of blood serum of ethanol and water extracts obtained from *Prunella vulgaris* L., *Prunella laciniata* L. and *Prunella grandiflora* L. herb.

Methods. The study was performed on male Wistar rats, which 30 minutes before the water load were administered the test-extracts at a dose of 100 mg/kg to 2.5% of body weight and reference drugs: furosemide at a dose of 10 mg/kg and spironolactone at a dose of 25 mg/kg. After 6 hours, the volume of urine released in the rats was recorded and blood was collected to determine the concentration of sodium, potassium, magnesium and calcium ions.

Results. During the study, it was found that among of the test-extracts, the most pronounced diuretic properties are water extracts obtained from *Prunella vulgaris* L., *Prunella laciniata* L. and *Prunella grandiflora* L. herb, against the background of which administration the volume of urine in rats increased (in relation to intact animals) by 3.9 times ($p<0.05$); 3.7 times ($p<0.05$) and 4.1 times ($p<0.05$), respectively. At the same time, when using the test water extracts relative to intact animals, there was a decrease in the concentration of sodium and calcium ions, accompanied by an increase in the content of magnesium, and potassium in the blood serum was noted. It is worth noting that when ethanol extracts from *Prunella vulgaris* L., *Prunella laciniata* L. and *Prunella grandiflora* L. herb were administered to rats, no statistically significant changes in the studied parameters were found in comparison with the intact group of animals.

Conclusion. Water extracts obtained from *Prunella vulgaris* L., *Prunella laciniata* L. and *Prunella grandiflora* L. herb have a diuretic activity with the preservation of serum concentrations of magnesium and potassium ions, comparable to those of spironolactone.

Keywords: diuretics, *Prunella*, plant extracts, electrolytes

Введение

Отек, как патологический процесс, возникает при многих заболеваниях, таких как хроническая сердечная недостаточность, цирроз печени, нефротический синдром, рак, хроническая почечная недостаточность. Консервативное лечение отеков сводится к ограничению потребления натрия, либо к назначению диуретических препаратов. У большинства пациентов отечный синдром достаточно легко купируется нормализацией рациона питания в сочетании с петлевым, тиазидным или тиазидоподобным диуретиком [16]. Однако некоторые пациенты резистентны к проводимой диетической коррекции и лечению диуретиками. У данной категории пациентов, как правило, отмечается диуретическая резистентность, определяемая как неспособность достичь терапевтически желаемого снижения отека при применении максимальной терапевтической дозы диуретика [11]. Причинами появления диагноза (лимфатический или венозный отек); несоблюдение диеты (ограничение потребления натрия); неадекватная доза диуретического препарата, либо уменьшение его биодоступности; компенсаторное увеличение реабсорбции натрия в отделах нефрона, в которых действие назначаемого диуретика незначительно; ухудшение почечного кровотока [9]. Диуретическая резистентность обычно устраняется комбинированным применением диуретиков разных типов, что может увеличить лекарственную нагрузку на пациента [7]. Однако, несмотря на существующую резистентность, диуретики являются препаратами первой линии для лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью независимо от возраста, пола и индивидуальных особенностей пациента. Диуретики устраняют клинические симптомы хронической сердечной недостаточности быстрее, чем любые другие средства терапии. Диуретические препараты позволяют уменьшить периферический отек в течение нескольких часов или дней, тогда как клинические эффекты сердечных гликозидов, ингибиторов АПФ или β -адреноблокаторов могут реализоваться через недели или месяцы лечения [8]. Кроме того, диуретики показывают существенный уровень терапевтической эффективности при лечении асцита, ассоциированного с циррозом печени. При этом для достижения необходимого клинического результата достаточно 3-4 дней лечения [13]. Однако синтетические диуретики, несмотря на высокий уровень клинической эффективности, обладают неблагоприятным токсическим профилем, что диктует необходимость поиска альтернативных средств для лечения отечного синдрома. На сегодняшний день установлено, что фитопрепараты, содержащие флавоноиды и полисахариды, способны оказывать выраженное и пролонгированное диуретическое действие без появления сопутствующих нежелательных лекарственных реакций [2]. В работе *Gayoung Lee, et.al., 2019* показано, что применение поликомпонентного диуретического препарата в форме настоя уменьшало выраженность фуросемид-резистентного отека у пациента 64-х лет с циррозом печени при сохранении сопутствующей фармакотерапии урсодезоксихолевой кислотой, амлодипином, рифамиксином и пиоглиптоном [14]. Таким образом, можно предположить актуальность экспериментальных исследований, направленных на расширение спектра диуретических средств растительного происхождения.

Род черноголовка (*Prunella* L.) включает в себя приблизительно 15 видов. Черноголовка обыкновенная (*Prunella vulgaris* L.) используется как противовоспалительное, антисептическое, гемостатическое, спазмолитическое, антипиретическое, карминативное, отхаркивающее, адаптогенное средство. Черноголовка разрезная (*Prunella laciniata* L.) применяется при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей и для лечения злокачественных опухолей. Черноголовка крупноцветковая (*Prunella grandiflora* L.) обладает антибактериальной,

противовоспалительной, противовирусной, ранозаживляющей, бронхолитической активностью [1]. В тоже время, богатый состав биологически активных веществ видов *Prunella*, представленный фенолкарбоновыми кислотами и их производными, флавоноидами, дубильными веществами, жирными кислотами, антоцианами, сесквитерпеноидами, кумаринами, углеводами, эфирными маслами, иридоидами и сапонидами [4] является предпосылкой к наличию диуретической активности у извлечений, полученных из сырья представителей рода *Prunella*. Однако, в условиях эксперимента оценка диуретической активности данных экстрактов не проводилась и, таким образом, новизна данного исследования состояла в первые проведенном фармакологическом скрининге диуретической активности водных и водно-этанольных извлечений (полученных экстракцией 40%; 70% и 95% этанолом) из сырья трех представителей рода *Prunella*: *Prunella vulgaris* L., *Prunella laciniata* L. и *Prunella grandiflora* L., включая оценку влияния данных экстрактов на объем отделяемой мочи у животных и изменение электролитного состава сыворотки крови у крыс в условиях водной нагрузки.

Цель работы – оценить диуретическую активность сухих остатков, полученных из *Prunella vulgaris* L., *Prunella laciniata* L. и *Prunella grandiflora* L., в условиях эксперимента.

Методика

Исследование выполнено на 150 крысах-самцах линии Wistar с массой тела 200-220 грамм, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» и прошедших двухнедельный карантин. На время проведения эксперимента крысы содержались в макролонных клетках по 5 особей со свободным доступом к воде и пище. Содержание и проводимы с животными процедуры соответствовали международным нормам экспериментальной этики (Directive 2010/63 / EU of the European Parliament and of the council on the protection of animals used for scientific purposes, September 22, 2010).

Исследуемые сухие остатки получали из травы видов *Prunella* согласно следующей схеме: около 15,0 г (точная навеска) воздушно-сухого сырья с размером частиц, проходящих сквозь сита с диаметром отверстий 1 мм, экстрагировали 95%, 70%, 40% спиртом этиловым и водой очищенной. Для приготовления различных извлечений из лекарственного растительного сырья брали новую навеску. Экстракцию проводили на кипящей водяной бане с обратным холодильником в течение 2 ч. при соотношении сырье:экстрагент 1:50. Охлажденные до комнатной температуры извлечения фильтровали через бумажный фильтр «желтая лента» и концентрировали при пониженном давлении на ротационном испарителе Qyre-2A (Qiyu Industrial (Shanghai) Co., Ltd.) при $40 \pm 2^\circ\text{C}$ до получения сухого остатка. Сгущенные извлечения высушивали в термостате (ТС-1/20 СПУ, Россия) при температуре $40 \pm 2^\circ\text{C}$. Далее полученные извлечения растворяли в воде очищенной и вводили животным из расчета 100 мг/кг [17]. Выбор вводимых доз был основан на предварительной оценке «острой токсичности» исследуемых сухих остатков, а также анализе литературных данных. При этом были сформированы следующие экспериментальные группы (n=10 в каждой группе): интактные животные (ИЖ); группы крыс, получавших исследуемые извлечения (12 групп), животные, которым вводили референтные препараты – фуросемид в дозе 10 мг/кг («Лазикс» таблетки, «Sanofi», *per os*) [19] и спиронолактон в дозе 25 мг/кг («Верошпирон» капсулы, «Gedeon Richter», *per os*) [15]. Исследуемые сухие остатки и препараты сравнения вводились однократно *per os* через атравматичный зонд в виде тонкодисперсной водной суспензии. Затем по истечении 30 мин. крысам для стимуляции диуреза осуществляли водную нагрузку путем введения изотонического раствора натрия хлорида в объеме 2,5% от массы тела, после чего животных помещали в метаболические клетки и через 6 ч. регистрировали объем выделившейся мочи в мл [1,3]. Кроме того, у крыс по истечении указанного времени осуществляли забор крови из подъязычной вены в объеме 1,5 мл (в пробирки с цитратным наполнением) с последующим получением сыворотки и определением изменения концентрации ионов кальция, натрия, магния и калия. Сыворотку крови получали центрифугированием свежей цитратной крови в режиме 1000g 10 минут (центрифуга Hettich EVA-200). Содержание ионов кальция определяли в реакции комплексообразования с о-крезолфталеинкомплексом, интенсивность окраски которого при 570 нм прямо пропорциональна концентрации свободного кальция в образце. Содержание калия оценивали фотометрически при 578 нм детектированием продуктов реакции между ионами калия и тетрафенилборатом. Изменение концентрации ионов магния оценивали спектрофотометрически при 540 нм регистрацией светопоглощения окрашенного комплекса ионов магния и ксилидилового синего. Содержание ионов натрия в образцах сыворотки крови оценивали спектрофотометрической детекцией окрашенного комплекса осажденных ионов натрия с тиогликолятом при 405 нм. В работе использовали стандартные наборы реактивов для биохимического анализа производства «Ольвекс диагностикум» (Швеция).

Полученные результаты статистически обрабатывали. Данные выражали в виде $M \pm SEM$. Сравнение групп средних осуществляли методом однофакторного дисперсионного анализа с постобработкой Ньюмена-Кейлса при $p < 0,05$. Статистический анализ выполнен с применением программного пакета «STATISTICA 6.0». (STA862D175437Q).

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе проведения исследования было установлено, что однократное введение животным фуросемида и спиронолактона увеличивало объем отделяемой мочи по сравнению с интактной группой крыс в 5,1 раза ($p < 0,05$) и 2,5 раза ($p < 0,05$), соответственно (рис.), что подтверждает высокий уровень диуретической активности данных соединений. При этом на фоне применения исследуемых сухих остатков из водно-спиртовых извлечений из *Prunella vulgaris* L., *Prunella laciniata* L. и *Prunella grandiflora* L. существенного влияния на диурез у животных не обнаружено (объем мочи через 6 часов с момента введения изучаемых сухих остатков из извлечений статистически значимо не отличался от показателя интактной группы крыс). В тоже время при введении сухих остатков из водных извлечений, полученных из *Prunella vulgaris* L., *Prunella laciniata* L. и *Prunella grandiflora* L., объем отделяемой мочи у животных увеличился в сравнении с интактной группой животных в 3,9 раза ($p < 0,05$); 3,7 раза ($p < 0,05$) и 4,1 раза ($p < 0,05$), соответственно, что было сопоставимо с эффектом спиронолактона, но уступало фуросемиду.

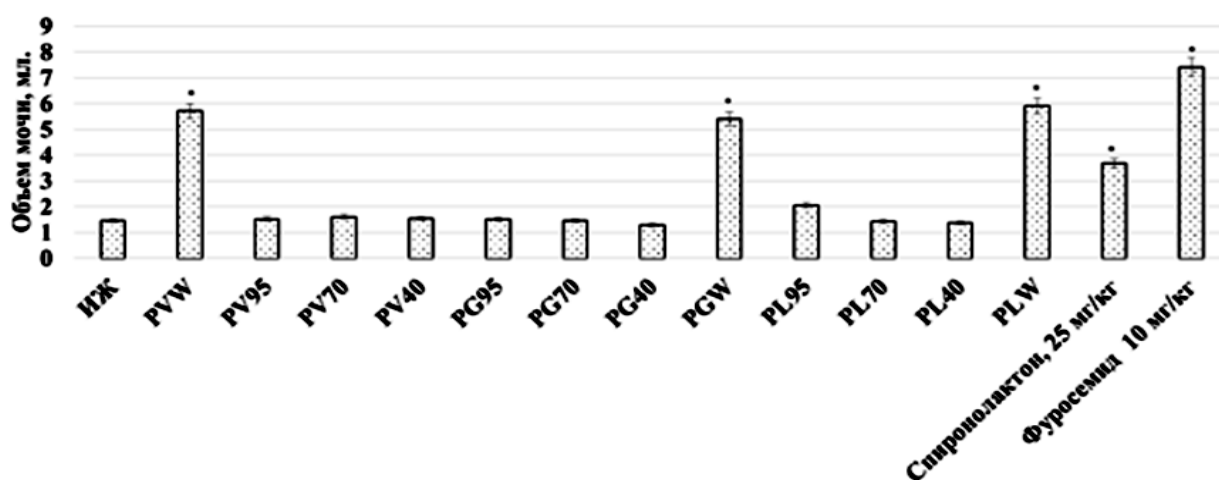


Рис. Влияние исследуемых сухих остатков из извлечений, полученных из представителей рода *Prunella*, и препаратов сравнения на выделяемый объем мочи у крыс после водной нагрузки. ИЖ – группа интактных животных; PVW – группа крыс, получавшая сухой остаток из водного извлечения из *Prunella vulgaris* L.; PV95 – группа крыс, получавшая сухой остаток из водно-спиртового извлечения (экстрагент – спирт этиловый 95%) из *Prunella vulgaris* L.; PV70 – группа крыс, получавшая сухой остаток из водно-спиртового извлечения (экстрагент – спирт этиловый 70%) из *Prunella vulgaris* L.; PV40 – группа крыс, получавшая сухой остаток из водно-спиртового извлечения (экстрагент – спирт этиловый 40%) из *Prunella vulgaris* L.; PGW – группа крыс, получавшая сухой остаток из водного извлечения из *Prunella grandiflora* L.; PG95 – группа крыс, получавшая сухой остаток из водно-спиртового извлечения (экстрагент – спирт этиловый 95%) из *Prunella grandiflora* L.; PG70 – группа крыс, получавшая сухой остаток из водно-спиртового извлечения (экстрагент – спирт этиловый 70%) из *Prunella grandiflora* L.; PG40 – группа крыс, получавшая сухой остаток из водно-спиртового извлечения (экстрагент – спирт этиловый 40%) из *Prunella grandiflora* L.; PLW – группа крыс, получавшая сухой остаток из водного извлечения из *Prunella laciniata* L.; PL95 – группа крыс, получавшая сухой остаток из водно-спиртового извлечения (экстрагент – спирт этиловый 95%) из *Prunella laciniata* L.; PL70 – группа крыс, получавшая сухой остаток из водно-спиртового извлечения (экстрагент – спирт этиловый 70%) из *Prunella laciniata* L.; PL40 – группа крыс, получавшая сухой остаток из водно-спиртового извлечения (экстрагент – спирт этиловый 40%) из *Prunella laciniata* L.; * – статистически значимо относительно интактных животных (критерий Ньюмена-Кейлса; $p < 0,05$)

В последствии при оценке влияния изучаемых сухих остатков из извлечений и референтных препаратов на изменение электролитного состава сыворотки крови (табл.1) было установлено, что на фоне введения животным фуросемида у крыс по отношению к ИЖ группе животных отмечалось уменьшение концентрации кальция на 58,1% ($p<0,05$); калия – на 55,8% ($p<0,05$); магния – на 27,8% ($p<0,05$) и натрия – на 38,7% ($p<0,05$). При этом при применении спиронолактона содержание ионов кальция и натрия уменьшилось на 34,8% ($p<0,05$) и 27,9% ($p<0,05$), соответственно, а концентрация калия и магния, напротив, увеличилась по отношению к аналогичным показателям ИЖ группы крыс на 85,1% ($p<0,05$) и 87,7% ($p<0,05$), соответственно (табл.).

Таблица 1. Влияние исследуемых сухих остатков из извлечений, полученных из представителей рода *Prunella*, и препаратов сравнения на изменение электролитного состава в сыворотке крови у крыс после водной нагрузки

Группа	Кальций, ммоль/л	Калий, ммоль/л	Магний, ммоль/л	Натрий, ммоль/л
ИЖ	2,2±0,2	3,6±0,4	0,9±0,01	156,0±7,6
PVW	1,7±0,04*	5,2±0,6*	1,4±0,02*	130,4±9,2*
PV95	2,3±0,1	4,2±0,02	1,2±0,01	141,3±5,6
PV70	2,8±0,02	3,0±0,2	1,2±0,03	147,4±7,6
PV40	2,7±0,04	3,1±0,02	0,9±0,01	157,9±6,7
PGW	1,5±0,01*	4,7±0,2*	1,5±0,03*	122,9±8,8*
PG95	2,6±0,1	2,7±0,02	0,7±0,01	147,7±3,8
PG70	2,1±0,1	3,8±0,1	1,1±0,03	150,89±2,9
PG40	2,23±0,1	3,3±0,2	0,8±0,02	160,4±8,7
PLW	1,6±0,03*	5,7±0,02*	1,1±0,02*	124,1±4,2*
PL95	2,5±0,2	3,78±0,2	1,0±0,03	155,1±4,1
PL70	2,1±0,2	3,0±0,2	1,1±0,04	141,9±3,1
PL40	2,8±0,2	3,1±0,02	1,1±0,03	151,3±4,2
Спиронолактон 25 мг/кг	1,4±0,2*	6,1±0,1*	1,5±0,03*	115,6±5,6*
Фуросемид 10 мг/кг	0,9±0,1*	1,6±0,2*	0,7±0,02*	95,6±9,6*

Примечание: условные обозначения экспериментальных групп аналогичны рисунку 1; * - статистически значимо относительно интактных животных (критерий Ньюмена-Кейлса; $p<0,05$). Во всех остальных случаях $p>0,05$

На фоне введения животным исследуемых сухих остатков из водно-спиртовых извлечений *Prunella vulgaris* L., *Prunella laciniata* L. и *Prunella grandiflora* L. статистически значимых отличий электролитного состава сыворотки крови в сравнении с интактными крысами установлено не было (табл.1). В тоже время при применении сухого остатка из водного извлечения, полученного из *Prunella vulgaris* L., у животных по отношению с ИЖ группой крыс отмечалось снижение концентрации ионов кальция – на 22,7% ($p<0,05$) и натрия – 21,3% ($p<0,05$), а также повышение содержания калия и магния в сыворотке крови на 43,6% ($p<0,05$) и 52,2% ($p<0,05$), соответственно. Аналогичная тенденция изменений ионного состава сыворотки крови у крыс наблюдалась при введении сухого остатка из водного извлечения, полученного из *Prunella grandiflora* L., при этом концентрация кальция и натрия уменьшилась (в сравнении с ИЖ группой животных) на 30,2% ($p<0,05$) и 21,3% ($p<0,05$), соответственно, на фоне повышения содержания калия и магния на 31,1% ($p<0,05$) и 63,3% ($p<0,05$), соответственно (табл.1). В тоже время у крыс, получавших сухой остаток из водного извлечения из *Prunella laciniata* L., относительно интактных животных отмечено повышение концентрации магния на 22,2% ($p<0,05$) и калия – на 57,5% ($p<0,05$), при снижении содержания натрия и кальция на 20,4% ($p<0,05$) и 26,5% ($p<0,05$), соответственно.

В настоящий момент растет научно-практический интерес к использованию фитотерапевтического подхода для поддержания должного уровня жизни и лечения определенного круга пациентов. Одной из таких областей может являться снижение артериального давления в случае развития умеренной гипертонии. Лекарственные препараты для снижения артериального давления представлены различными фармакотерапевтическими группами, к числу которых относятся диуретики [19]. Диуретические средства растительного происхождения, как правило, представлены водными извлечениями из лекарственного растительного сырья *Pimpinella anisum* (плоды); *Daucus carota* (плоды); *Foeniculum vulgare* (плоды); *Petroselinum crispum* (трава); *Portulaca oleracea* (листья и семена); *Tribulus terrestris*

(плоды) и *Physalis Alkekengi* (плоды) [12]. Однако, несмотря на достаточно обширный спектр диуретиков растительного происхождения, количество экспериментальных исследований, направленных на поиск фитопрепаратов диуретического действия продолжает увеличиваться. Данное исследование было посвящено изучению диуретической активности сухих остатков из водных и водно-спиртовых извлечений, полученных из сырья представителей рода *Prunella*: *Prunella vulgaris* L., *Prunella laciniata* L. и *Prunella grandiflora* L. В результате было установлено, что наиболее высокой (в ряду изучаемых экстрактов) диуретической активностью обладают сухие остатки из водных извлечений, которые увеличивали уровень диуреза у животных в 3,9 раза ($p < 0,05$) – сухой остаток из водного извлечения из *Prunella vulgaris* L., 3,7 раза ($p < 0,05$) – сухой остаток из водного извлечения из *Prunella laciniata* L. и 4,1 раза ($p < 0,05$) – экстракт из *Prunella grandiflora* L. В тоже время введение крысам данных сухих остатков из извлечений способствовало сохранению сывороточной концентрации ионов калия и магния, при наличии натрий - и кальций-уретического действия, что косвенно может свидетельствовать о наличии эффекта калийсберегающих диуретиков, сопоставимого со спиронолактоном [9].

В тоже время диуретическое действие сухих остатков из извлечений, полученных из изучаемых представителей рода *Prunella* может быть связано со специфичным составом биологически активных веществ. Установлено, что род *Prunella* характеризуется обильным присутствием полисахаридов (ксилоза, галактоза, галактуроновая кислота) [5], которые в процессе метаболических реакций могут образовывать осмотически активные вещества, нарушающие процесс канальцевой реабсорбции, что определяет величину диуретического действия [18]. Изменение электролитного состава сыворотки крови может быть опосредованно микроэлементарным составом извлечений, полученных из травы *Prunella vulgaris* L., *Prunella laciniata* L. и *Prunella grandiflora* L., которые содержат достаточно высокие концентрации калия и магния (2,1% и 0,2%, соответственно) [5].

Заключение

Проведенное исследование показало, что сухие остатки из водных извлечений из травы *Prunella vulgaris* L., *Prunella laciniata* L. и *Prunella grandiflora* L. в дозе 100 мг/кг при пероральном введении характеризуются потенциально высокой диуретической активностью. При этом, по степени выраженности фармакологической активности изучаемые сухие остатки были сопоставимы с референтным препаратом – спиронолактоном в дозе 25 мг/кг (*per os*), но в то же время уступали фуросемиду в дозе 10 мг/кг (*per os*).

Помимо влияния на объем отделяемой мочи введение изучаемых сухих остатков из водных извлечений из *Prunella vulgaris* L., *Prunella laciniata* L. и *Prunella grandiflora* L. способствовало аналогичному со спиронолактоном изменению электролитного состава сыворотки крови (с сохранением концентрации ионов калия и магния), что косвенно может свидетельствовать о наличии у исследуемых извлечений эффекта калийсберегающих диуретиков.

Литература (references)

1. Кодониди М.И., Челомбитко В.А., Евсева О.С. Изучение антиоксидантной активности сырья видов рода черноголовка (*Prunella*) // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. – 2012. – С. 140-143. [Kodonidi M. I., Chelombitko V. A., Evseeva O. *Razrabotka, issledovanie i marketing novoj farmaceuticheskoj produkcii*. Development, research and marketing of new pharmaceutical products. – 2012. – P. 140-143. (in Russian)]
2. Куркин В.А., Зайцева Е.Н., Куркина А.В. и др. нных растений, содержащих флавоноиды // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – Т.159. – №3. – С. 348-352. [Kurkin V. A., Zaitseva E. N., Kurkina A.V. i dr. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of experimental biology and medicine. – 2015. – T.159. – N3. - P. 348-352. (in Russian)]
3. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Москва: Гриф и К. 2012. 944 с. [Mironov A. N. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv*. Guidelines for conducting preclinical research of medicines. Part one. M: Grif and K, 2012. – 944 p. (in Russian)]
4. Шамилов А.А., Арльт А.В., Ивашев М.Н. Изучение острой токсичности извлечений из сырья черноголовки крупноцветковой // Успехи современного естествознания. – 2013. – №5. – С. 117-118

- [Shalimov A.A., Arlt A.V., Ivashev M.N. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. Success of modern natural science. – 2013. – N5. – P. 117-118. (in Russian)]
5. Шамилов А.А. Анализ полисахаридного, аминокислотного и элементного состава травы черноголовки обыкновенной (*Prunella vulgaris* L.), произрастающей на северном Кавказе // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2018. – №3. – С. 271-277. [Shamilov A. A. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Himiya. Biologiya. Farmaciya*. Bulletin of the Voronezh state University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy. – 2018. – N.3. – P. 271-277. (in Russian)]
 6. Asif M. Diuretic activity of aqueous extract of *Nigella sativa* in albino rats // *Acta Poloniae Pharmaceutica*. – 2015. – V.72(1). – P. 129-135.
 7. Ellison D. H., Bansal S. Insights on Diuretic Therapy from Clinical and Pharmacologic Perspectives. *Cardiorenal Syndrome in Heart Failure* // Springer Chemistry. – 2020. – P. 51-71.
 8. Faris R.F., Flather M., Purcell H., Poole-Wilson P.A., Coats A.J. WITHDRAWN: Diuretics for heart failure // *Cochrane database of systematic reviews*. – 2016. – V.4(4). – P. 003838.
 9. Hailu W., Engidawork E. Evaluation of the diuretic activity of the aqueous and 80% methanol extracts of *Ajuga remota* Benth (Lamiaceae) leaves in mice // *BMC Complementary Medicine and Therapies*. – 2014. – V.14. – P. 114-135.
 10. Hoorn E.J., Ellison D.H. Diuretic Resistance // *The American Journal of Kidney Diseases*. – 2017. – V.69(1). – P. 136-142.
 11. Hoorn E.J., Wilcox C.S., Ellison D.H. Diuretics. In: Skorecki K, Chertow G, Marsden P, Taal M., Yu. A. Brenner and Rector's *The Kidney* // Philadelphia: Elsevier. – 2015. – V.2. – P. 1702-1734.
 12. Jaladat A.M., Atarzadeh F., Moeini R., Ghobadi A., Sadeghpour O. Relationship Between Temperaments of Herbal Diuretics and Their Effects Based on Avicenna's Teaching // *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. – 2017. – V. 16. – P.227-228.
 13. Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines for liver cirrhosis: Ascites and related complications // *Clinical and Molecular Hepatology*. – 2018. – V.24(3). – P.230-277.
 14. Lee G., Cho J.H., Son C.G., Lee N. Successful treatment of refractory edema with traditional herbal medicine: A case report // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – V.98(41). – P. e17551.
 15. Makhijani V.H., Van Voorhies K., Besheer J. The mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone reduces alcohol self-administration in female and male rats // *Pharmacology Biochemistry & Behavior*. – 2018. – V.175. – P.10-18.
 16. O'Brien J.G., Chennubhotla S.A., Chennubhotla R.V. Treatment of edema // *American Family Physician*. – 2005. – V.71. – P. 2111-2117.
 17. Pozdnyakov D.I., Pozdnyakova A.E., Adzhiahmetova S.L., Chervonnaya N.M., Zolotych D.S., Lyakhova N.S., Miroshnichenko K.A. Antihypoxic and anti-ischemic properties of the north caucasus flora plant extracts // *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*. – 2019. – V.18(5). – P. 504-517.
 18. Segev G., Stafford C., Kirby J., Cowgill L.D. Sequential changes in urine production, glomerular filtration rate, and electrolyte excretion after mannitol administration // *Journal of veterinary internal medicine*. – 2019. – V.33(3). – P.1362-1367.
 19. The European Agency for the Evaluation of Medical products. *Veterinary medicine Evaluation unit*. EMEA/MRL/644/99. September, 1999.
 20. Wright C.I., Van-Buren L., Kroner C.I., Koning M.M. Herbal medicines as diuretics: a review of the scientific evidence // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2007. – V.114(1). – P. 1-31.

Информация об авторах

Шамилов Арнольд Алексеевич – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии, ботаники и технологии фитопрепаратов Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ. E-mail: shamilovxii@yandex.ru

Поздняков Дмитрий Игоревич – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ. E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Черников Максим Валентинович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ. E-mail: m.v.chernikov@pmedpharm.ru

Гарсия Екатерина Робертовна – преподаватель кафедры неорганической, физической и коллоидной химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ. E-mail: x-pharm@mail.ru

УДК 615.246.2

14.04.02 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.29

СОРБЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛИСАХАРИДОВ ДРЕВЕСНОЙ ЗЕЛЕНИ И ШИШЕК СОСНЫ ОБЫКНОВЕННОЙ

© Гуляев Д.К., Суменкова А.М., Белоногова В.Д., Рудакова И.П., Курицын А.В.

*Пермская государственная фармацевтическая академия, Россия, 614990, Пермь, ул. Полевая, 2**Резюме*

Цель. Исследование состава и сорбционной активности полисахаридов древесной зелени и шишек сосны обыкновенной.

Методика. Для исследования были собраны образцы древесной зелени и шишек сосны обыкновенной в августе 2018 г. в сосновом лесу на лесосеке. Состав полисахаридов определяли с помощью восходящей хроматографии на бумаге. Острую токсичность полисахаридов определяли по методике Прозоровского В.В. Сорбционную активность по способности связывать метиленовый синий в мг/г.

Результаты. Установлено, что молекулы полисахаридов древесной зелени и пектиновых веществ шишек построены из арабинозы, галактозы, галактуронової кислоты, а водорастворимый полисахаридный комплекс шишек состоит из арабинозы и галактуронової кислоты. По результатам определения острой токсичности все исследованные вещества отнесены к классу малотоксичных веществ с $LD_{50} > 5000$ мг/кг. Сорбционная активность оказалась наибольшей у водорастворимого полисахаридного комплекса шишек сосны около $309,78 \pm 0,45$ мг/г, что превышает активность препаратов сравнения угля активированного и диоксида кремния коллоидного (Полисорб). Полисахариды древесной зелени сосны оказались менее активными.

Заключение. Водорастворимый полисахаридный комплекс шишек сосны проявляет выраженную сорбционную активность и является перспективным для дальнейших исследований с целью разработки препаратов сорбентов.

Ключевые слова: сосна обыкновенная, древесная зелень, шишки, полисахариды, острая токсичность, сорбционная активность

THE SORPTION ACTIVITY OF POLYSACCHARIDES OF PINE CONES AND WOODY GREENS

Gulyaev D.K., Sumenkova A.M., Belonogova V.D., Rudakova I.P., Kuritsyn A.V.

*Perm State Pharmaceutical Academy, 2, Polevaja St., 614990, Perm, Russia**Abstract*

Objective. Research of the composition and sorption activity of polysaccharides of pine cones and woody greens.

Methods. The samples of pine cones and woody greens were collected on a pine forest cutting area in August 2018. The polysaccharides composition was determined by the ascending paper chromatography. The polysaccharides acute toxicity was determined by the method of V. Prozorovsky. Sorption activity was determined by the ability to bind methylene blue in mg/g.

Results. It was found that the polysaccharide molecules of pine cone and woody greens pectin substances are constructed of arabinose, galactose, galacturonic acid, and the cones water-soluble polysaccharide complex consists of arabinose and galacturonic acid. According to the results of acute toxicity determination, all the studied substances are related to the class of low toxic substances with $LD_{50} > 5000$ mg/kg. The water-soluble polysaccharide complex of pine cones shows the highest level of sorption activity – about 309.78 ± 0.45 mg/g, which exceeds the activity of standard medication: absorbent carbon and colloidal silicon dioxide (Polysorb). Pine woody greens polysaccharides were less active.

Conclusion. The water-soluble polysaccharide complex of pine cones exhibits the strong sorption activity and is budding for further research with the purpose of absorbent medications development.

Keywords: pine, woody greens, cones, polysaccharides, acute toxicity, sorption activity

Введение

Сосна обыкновенная (*Pinus sylvestris* L.) – является одной из главных лесообразующих пород на территории Российской Федерации. Древесина сосны является ценным сырьем для строительства и деревообрабатывающих предприятий. При заготовке древесины на лесосеках остаются древесная зелень и шишки, которые являются источником биологически активных веществ.

Химический состав и фармакологическая активность шишек и хвои различных видов сосны были исследованы многими российскими и зарубежными учеными. Так, у экстракта шишек *Pinus yunnanensis*, китайскими учеными установлена высокая противовирусная активность. Экстракт шишек *Pinus yunnanensis* ингибировал острую репликацию ВИЧ, а также значительно ингибировал цитолиз, индуцированный ВИЧ, в клетках [10].

Корейские ученые установили, что метанольный экстракт шишек *Pinus densiflora* проявлял выраженную антиоксидантную активность, снижал активность свободных радикалов DPPH ($IC_{50} = 9,57 \pm 1,24$ мкг / мл) [7]. У спиртовых и водно-спиртовых экстрактов хвои выявлена выраженная антиоксидантная активность, а также способность к активации макрофагов [9].

Помимо эфирного масла, хлорофиллов, пигментов, древесная зелень и шишки хвойных деревьев богаты полисахаридами. Ранее нами в исследованиях древесной зелени и шишек ели обыкновенной показана высокая фармакологическая активность полисахаридного комплекса [1]. Учитывая близость двух видов семейства сосновых, полисахариды древесной зелени и шишек сосны обыкновенной являются интересным объектом для исследований.

Одним из основных условий положительного исхода заболевания является своевременное выведение из организма токсических веществ, балластных веществ экзо- и эндогенной природы. Образующиеся в желудочно-кишечном тракте эндотоксины вызывают деструкцию молекул белков и липидов клеток организма, блокируют синтетические и окислительные процессы. Для удаления экзо – и эндотоксинов используют различные технологии сорбции токсичных веществ: гемо-, плазмо-, ликворосорбция, энтеросорбция, вальнесорбция, иммуносорбция, аппликационная сорбция [6]. Растительные полисахариды рассматриваются не только в качестве эффективных сорбентов, а также в качестве пребиотиков, веществ, которые стимулируют рост полезной микрофлоры кишечника и ограничивают размножение патогенных бактерий, что является преимуществом перед другими видами сорбентов.

Целью работы является исследование состава и сорбционной активности полисахаридов древесной зелени и шишек сосны обыкновенной.

Методика

Сырьем для получения полисахаридных фракций являлись древесная зелень и шишки сосны обыкновенной. Сбор образцов сырья проводили на территории Ильинского района Пермского края в сосновом лесу, в августе 2018 г. Древесную зелень и шишки собирали, и высушивали воздушно-теньевым способом. Полисахаридные фракции выделяли по методу Н.К. Кочеткова, адаптированном к исследуемому сырью [3]. Навеску воздушно-сухого сырья измельчали до размера частиц диаметром 2 мм. Экстрагировали водой очищенной в соотношении 1:20 при температуре 80°C в течение 90 минут. Извлечение упаривали под вакуумом, и осаждали водорастворимый полисахаридный комплекс (ВРПК) добавлением трехкратного количества спирта этилового 9%.

Шрот после выделения водорастворимого полисахаридного комплекса экстрагировали смесью раствора аммония оксалата 0,25% и раствора щавелевой кислоты 0,25% (1:1), при гидромодуле 1:10, в течение 1,5 ч. Извлечения упаривали под вакуумом, и осаждали пектины (ПВ) добавлением четырехкратного количества спирта этилового 95%. Полученные фракции очищали многократным промыванием спиртом 80%.

Для определения моносахаридного состава, выделенных фракций, проводили их кислотный гидролиз раствором серной кислоты 1% при нагревании в течение 10 ч. Моносахаридный состав гидролизатов определяли с помощью восходящей хроматографии на бумаге в системе растворителей: бутанол-пиридин-вода (6:4:3). Хроматограммы обрабатывали анилинфталатным реактивом, проявляли в сушильном шкафу при температуре 100-105°C до появления окраски.

Для исследования использовали экспресс метод определения средней летальной дозы по Прозоровскому В.В [4]. Вещества вводили однократно в дозах от 1000 до 5000 мг/кг, перорально с помощью желудочного зонда. После введения экстракта оценивали состояние животных

непрерывно в течение 6 ч. Отмечали отсутствие или наличие случаев летальности животных. По результатам эксперимента вещества относили к классу опасности согласно ГОСТ 12.1.007-7.

Определение влажности проводили на анализаторе влажности AND ML-50 (Япония), температура высушивания 105°C, порог срабатывания 0,1%, навеска 5,0 г.

Результаты определений на анализаторе влажности сопоставимы с результатами определения по методике Государственной Фармакопеи Российской Федерации XIV, ОФС.1.5.3.0007.15. «Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов».

Определение содержания свободных и этерифицированных карбоксильных групп проводили по методике [2]. К навеске полисахаридов около 1,0 г (точная навеска), смоченных спиртом для предотвращения комкования, при перемешивании добавляли 100 мл воды, нагретой до 40°C для лучшего растворения. Навеску полисахаридов растворяли в течение 2-х ч. при периодическом перемешивании, и титровали 0,1 М раствором натрия гидроксида до слабо-розовой окраски, не исчезающей, в течение 30 с, индикатор – фенолфталеин. Содержание свободных карбоксильных групп ($K_{св}$) находили по формуле:

$$K_{св} = \frac{V_{NaOH}}{a \times (1 - 0,01 \times w)} \cdot 0,45\%,$$

где V_{NaOH} – количество 0,1 М раствора натрия гидроксида, пошедшее на титрование, в мл, 1 мл натрия гидроксида соответствует 0,0045 г карбоксильных групп, a – навеска полисахаридов, г.

К нейтрализованной пробе при определении свободных карбоксильных групп, добавляли 50 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида для омыления метоксилированных карбоксильных групп. Колбу оставляли на 2 ч. в темноте при комнатной температуре. После омыления метоксилированных карбоксильных групп, в колбу добавляли 50 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной, её избыток оттитровывали 0,1 М раствором натрия гидроксида. Количество этерифицированных карбоксильных групп ($K_{эт}$) определяли по формуле:

$$K_{эт} = \frac{V_{NaOH}}{a \times (1 - 0,01 \times w)} \cdot 0,45\%,$$

где V_{NaOH} – объём 0,1 М раствора натрия гидроксида, пошедший на второе титрование, мл, a – навеска полисахаридов, г.

Общее количество карбоксильных групп находили путём суммирования количества свободных и этерифицированных групп:

$$K_{общ} = K_{св} + K_{эт}, \%$$

Степень этерификации (СЭ) определяли, как отношение содержания этерифицированных групп к общему содержанию карбоксильных групп:

$$СЭ = \frac{K_{эт}}{K_{общ}} \cdot 100\%$$

Определение сорбционной активности проводили по методике Решетникова В.И. [5]: около 0,2 г полисахаридов (точная навеска) помещали в коническую колбу вместимостью 250 мл, добавляли 50 мл 0,15% раствора метиленового синего, и перемешивали на лабораторном шейкере с числом колебаний 140/мин в течение 1 ч. Отделение равновесного раствора после сорбции проводили путем центрифугирования при 8000 оборотов в минуту. Один миллилитр надосадочной жидкости переносили в мерную колбу объемом 500 мл, и доводили до метки водой очищенной. Далее измеряли оптическую плотность на спектрофотометре СФ 2000 при 664 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали воду очищенную. Расчет показателя сорбционной активности проводили по общепринятой формуле:

$$X = \frac{(A_0 - A) \times a \times 50}{A_0 \times b \times (1 - 0,01 \times W)},$$

где A_0 – оптическая плотность раствора РСО метиленового синего; A – оптическая плотность испытуемого раствора; a – фактическая концентрация раствора РСО метиленового синего мг/мл; b – навеска вещества в граммах; 50 – объём раствора РСО альбумина, мл; W – влажность вещества в процентах.

Результаты исследования и их обсуждение

Первым этапом исследования было установление состава полисахаридов древесной зелени и шишек сосны обыкновенной с помощью хроматографии на бумаге (рис.).

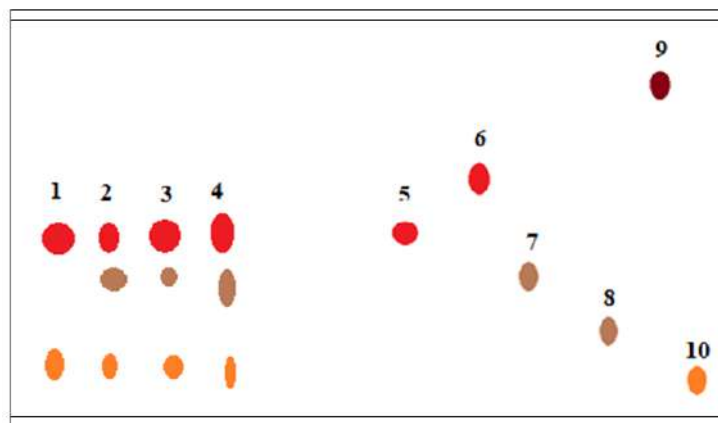


Рис. Хроматограмма гидролизатов полисахаридов древесной зелени и шишек сосны. 1 – ВРПК шишек сосны; 2 – ПВ шишек сосны; 3 – ВРПК древесной зелени сосны; 4 – ПВ-древесной зелени сосны; 5 – арабиноза; 6 – ксилоза; 7 – галактоза; 8 – глюкоза; 9 – рамноза; 10 – галактуроновая кислота

На хроматограмме видно, что всех исследуемых полисахаридов, за исключением водорастворимого полисахаридного комплекса шишек сосны, после обработки анилинфталатным реактивом и выдерживании в сушильном шкафу при температуре 105°C, характерно появление пятен, которые соответствуют значениям Rf арабинозы (0,43), галактозы (Rf 0,33) и галактуроновой кислоты (Rf 0.1). В водорастворимом полисахаридном комплексе шишек сосны обнаружены только арабиноза и галактуроновая кислота.

Для дальнейшего изучения полученных полисахаридных фракций древесной зелени и шишек сосны обыкновенной необходимо было исследовать их острую токсичность, чтобы удостовериться в безопасности полученных веществ. Результаты исследования представлены в табл. 1.

Таблица 1. Исследование острой токсичности полисахаридных фракций древесной зелени и шишек сосны обыкновенной

№	Вещество	ЛД ₅₀ мг/кг
1	ВРПК древесной зелени	>5000
2	ВРПК шишек	>5000
3	ПВ древесной зелени	>5000
4	ПВ шишек	>5000
5	ВРПК древесной зелени (из водного остатка после отгонки эфирного масла)	>5000
6	ВРПК шишек (из водного остатка после отгонки эфирного масла)	>5000

В результате введения разных доз полисахаридных фракций мышам, случаев гибели не было обнаружено. Острую токсичность установили по максимально введенной дозе более ЛД₅₀>5000 мг/кг. В ходе эксперимента установлено, что исследуемые вещества можно отнести к 4 классу малоопасных веществ согласно ГОСТ 12.1.007-76.

Представляло интерес определить содержание свободных и этерифицированных карбоксильных групп, для установления влияния на выраженность проявления сорбционной активности (табл. 2).

Таблица 2. Характеристики полисахаридных фракций

№	Вещество	Влажность, %	Свободные карбоксильные группы, %	Этерифицированные группы, %	Степень этерификации, %
1	ВРПК древесной зелени	8,8	2,94	2,89	49,57
2	ВРПК шишек	11,5	3,73	1,69	31,18
3	ПВ древесной зелени	9	4,82	5,96	55,29
4	ПВ шишек	9,3	8,78	10,03	53,32

Пектиновые вещества древесной зелени и шишек сосны обыкновенной содержат большее количество карбоксильных групп, но при этом содержание этерифицированных групп и степень этерификации выше.

Наличие сложноэфирных связей в полимерных звеньях полисахарида снижает способность связывать токсические вещества. Степень этерификации молекулы полисахарида связана с его сорбционной и комплексообразующей способностью [8]. Водорастворимый полисахаридный комплекс древесной зелени и шишек сосны содержит меньшее количество карбоксильных групп по сравнению с пектиновыми веществами, но при этом, содержание этерифицированных групп и степень этерификации ниже, что указывает на возможность проявления сорбционной активности.

На сорбционные свойства полисахаридов оказывает влияние и содержание влаги. Сорбционная активность некоторых веществ повышается в увлажненном состоянии или наоборот в абсолютно сухом [9].

Полисахаридные фракции древесной зелени и шишек сосны обыкновенной исследовали на наличие сорбционной активности, которую оценивали по способности полисахаридных фракций поглощать метиленовый синий. Метиленовый синий является маркером для большинства медицинских сорбентов (угли активированные, лигнины, углерод-минеральные сорбенты и др.), при концентрации 0,15% в 50 мл на 0,15-0,2 г сорбента. Данный краситель моделирует класс токсинов с молекулярной массой до 500 а.е.м (креатин, мочева кислота, барбитураты и др.). В качестве препаратов сравнения выступали наиболее популярные на сегодняшний день сорбенты уголь активированный и диоксид кремния коллоидный (Полисорб). Результаты определения сорбционной активности представлены в табл. 3.

Таблица 3. Сорбционная активность полисахаридов древесной зелени и шишек сосны обыкновенной

№	Вещество	Сорбционная активность, мг/г
1	ВРПК древесной зелени	191,95±0,98
2	ВРПК шишек	309,78±0,45*
3	ПВ древесной зелени	86,87±2,24
4	ПВ шишек	93,55±2,87
5	Уголь активированный	230,9±2,34
6	Диоксид кремния коллоидный (Полисорб)	211,5±1,87

Примечание: * – Статистически значимое различие с активностью угля активированного (p<0,05)

По результатам исследования (табл. 3) установлено, что наибольшей сорбционной активностью обладает водорастворимый полисахаридный комплекс шишек сосны. Его активность оказалась выше, чем у препаратов сравнения, угля активированного и диоксида кремния (Полисорб). Водорастворимый полисахаридный комплекс древесной зелени сосны обыкновенной, так же обладает сорбционной активностью, которая уступает по степени выраженности препаратам сравнения.

Сорбционная активность исследуемых веществ, связана со степенью этерификации карбоксильных групп. Чем больше карбоксильных групп метоксилированы, тем выше степень этерификации полисахарида. Водорастворимый полисахаридный комплекс шишек сосны имеет степень этерификации ниже, чем у других исследуемых веществ, что может объяснить его высокую сорбционную активность. То же наблюдается и в свойствах полисахаридов древесной зелени, где при разной степени этерификации водорастворимого полисахаридного комплекса и пектиновых веществ, различается и их сорбционная активность.

Заключение

Установлен состав полисахаридного комплекса древесной зелени и шишек сосны обыкновенной. Водорастворимый полисахаридный комплекс и пектиновые вещества древесной зелени, а также пектиновые вещества шишек состоят из арабинозы, галактозы и галактуроновой кислоты. Водорастворимый полисахаридный комплекс шишек состоит только из галактуроновой кислоты и арабинозы. Полученные полисахариды можно отнести к классу малотоксичных веществ с ЛД₅₀>5000 мг/кг.

Установлено, что наибольшей сорбционной активностью обладает водорастворимый полисахаридный комплекс шишек сосны 309,78±0,45 мг/г сорбции метиленового синего, что

превышает активность препаратов сравнения угля активированного ($230,9 \pm 2,34$ мг/г) и диоксида кремния коллоидного ($211,5 \pm 1,87$ мг/г). Таким образом, водорастворимый полисахаридный комплекс шишек сосны является перспективным для дальнейших исследований.

Литература (references)

1. Гуляев Д.К., Белоногова В.Д., Рудакова И.П. Водорастворимые полисахариды корней ели сибирской / Фармация. – 2017. – №7. – С. 39-42. [Gulyayev D.K., Belonogova V.D., Rudakova I.P. / *Farmatsiya. Pharmacy*. – 2017. – N7. – P. 39-42. (in Russian)]
2. Донченко Л.В. Технология пектина и пектинопродуктов: учебное пособие. – М.: ДеЛи, 2000. – 255 с. [Donchenko L.V. *Tekhnologiya pektina i pektinoproduktov: uchebnoye posobiye*. Technology of pectin and pectin products: a training manual – М.: DeLi, 2000. – 255 s. (in Russian)]
3. Кочетков Н.К. Химия углеводов. – М.: Химия, 1967. – 672 с. [Kochetkov N.K. *Khimiya uglevodov*. Carbohydrate chemistry. – М.: Chemistry, 1967. – 672 s. (in Russian)]
4. Прозоровский В.В., Прозоровская В.М. Экспресс метод определения средней летальной дозы // Фармакология и токсикология. – 1978. – №4. – С. 497-502. [Prozorovskiy V.V., Prozorovskaya V.M. *Farmakologiya i toksikologiya*. Pharmacology and Toxicology. – 1978. – N4. – P. 497-502. (in Russian)]
5. Решетников В.И. Принципы разработки лекарственных форм сорбентов. - Пермь: ГОУ ВПО ПГФА Росздрава, 2008. – 196 с. [Reshetnikov V.I. *Printsipy razrabotki lekarstvennykh form sorbentov*. Principles for the development of dosage forms of sorbents. – Perm': GOU VPO PGFA Roszdava, 2008.-196 s. (in Russian)]
6. Симбирцев С. А., Беляков Н. А. Патофизиологические аспекты эндогенной интоксикации // Эндогенные интоксикации: Сборник тезисов международного симпозиума. – СПб, 1994. – С. 5-9. [Simbirtsev S. A., Belyakov N. A. Endogennyye intoksikatsii: Sbornik tezisov mezhdunarodnogo simpoziuma. Endogenous intoxication: Abstracts of the international symposium. – Spb, 1994. – S. 5-9. (in Russian)]
7. Ah Reum L., Seong-Soo R., Eun-Sook L., Yu-Hong M. Anti-oxidant and Anti-melanogenic Activity of the Methanol Extract of Pine Cone // Asian Journal Beauty Cosmetology. – 2016. – N14. – P. 301-308; DOI: 10.20402/ajbc.2016.0055.
8. Mata Y.N., Blazquez M.L., Ballester A., Gonzalez F., Munoz J.A. Sugar-beet pulp pectin gels as biosorbent for heavy metals: Preparation and determination of biosorption and desorption characteristics // Chemical Engineering Journal. – 2009. – V.150. – P. 289-301; <http://dx.doi.org/10.1016/j.cej.2009.01.001>.
9. Nam-Young Kim, Min-Kyung Jang, Dong-Geun Lee et al. Comparison of methods for proanthocyanidin extraction from pine (*Pinus densiflora*) needles and biological activities of the extracts // Nutrition research and practice. – 2010. – N4. – P. 16-22. DOI: 10.4162/nrp.2010.4.1.16.
10. Xuan Zhang, Liu-Meng Yang, Guang-Ming Liu et al. Potent Anti-HIV Activities and Mechanisms of Action of a Pine Cone Extract from *Pinus yunnanensis*. // *Molecules*. – 2012. – 17. – P. 6916-6929; doi:10.3390/molecules17066916.

Информация об авторах

Гуляев Дмитрий Константинович – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармакогнозии с курсом ботаники ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: profmol17@gmail.com

Суменкова Анна Михайловна – аспирант кафедры фармакогнозии с курсом ботаники ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: agafonova.anna-pharm@yandex.ru

Белоногова Валентина Дмитриевна – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармакогнозии с курсом ботаники ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: belonogovavd@yandex.ru

Рудакова Ирина Павловна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой физиологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: rudakova.i@list.ru

Курицын Алексей Васильевич – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии с курсом ботаники ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: kuritsyn1981@pfa.ru

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТРАЦЕНПРОИЗВОДНЫХ В ЛИСТЬЯХ АЛОЭ ДРЕВОВИДНОГО (*ALOE ARBORESCENS* L.)© Глушченко С.Н.¹, Куркин В.А.², Шмыгарева А.А.¹, Саньков А.Н.¹¹Оренбургский государственный медицинский университет, Россия, 460000, Оренбург, ул. Советская, 6²Самарский государственный медицинский университет, Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89*Резюме*

Цель. Разработка и проведение методики количественного определения антраценпроизводных в листьях алоэ древовидного (*Aloe arborescens* L.) с использованием УФ-спектрофотометрии.

Методика. Количественный анализ листьев алоэ древовидного проводился по сумме антраценпроизводных (в пересчете на барбалоин). Регистрацию электронных спектров проводили с помощью спектрофотометра Unicо 2800 в диапазоне длин волн 190-700 нм в кюветах с толщиной слоя 10 мм, ультразвуковая ванна Вилитек VBS с частотой 40 кГц. Исследовали УФ-спектры водно-спиртовых и щелочно-аммиачных растворов листьев алоэ древовидного. Объектом настоящего исследования служили свежие образцы листьев алоэ древовидного, культивированные на кафедре управления и экономики фармации, фармацевтической технологии и фармакогнозии Оренбургского государственного медицинского университета (2019 г.). Так как методика количественного определения в листьях и побегах алоэ древовидного в Государственной фармакопее Российской Федерации XIV издания отсутствует, то была использована методика, определяющая антраценпроизводные непосредственно в испытуемом растворе в пересчете на барбалоин без гидролиза и окисления.

Результаты. С использованием разработанной методики количественного анализа было определено содержание суммы антраценпроизводных в пересчете на барбалоин в свежих листьях алоэ древовидного, которое варьирует от 3-5%.

Заключение. При проведении количественного анализа свежих листьев алоэ-древовидного было установлено процентное содержание действующего вещества алоэ древовидного – барбалоина.

Ключевые слова: алоэ древовидное, листья, антраценпроизводные, барбалоин, количественное определение, УФ-спектрофотометрия

DEVELOPMENT OF THE METHOD OF QUANTITATIVE DETERMINATION OF ANTHRACEN DERIVATIVES IN ALOE ARBORESCENS LEAVESGlushchenko S.N.¹, Kurkin V.A.², Shmygareva A.A.¹, Sankov A.N.¹¹Orenburg State Medical University, Soviet St., 6, 460000, Orenburg, Russia²Samara State Medical University, Chapaevskaya St., 89., 443099, Samara, Russia*Abstract*

Objective. Development and implementation of methods for the quantitative determination of anthracen derivatives in *Aloe arborescens* leaves using UV spectrophotometry.

Methods. Quantitative determination of total anthracen derivatives in the leaves of *Aloe arborescens* was carried out calculated on barbaloin. The electronic spectra were recorded using a Unicо 2800 spectrophotometer in the wavelength range of 190-700 nm in cuvettes with a layer thickness of 10 mm, ultrasonic bath Vilitек VBS with a frequency of 40 kHz. UV spectra of aqueous-alcoholic and alkaline-ammonia solutions of aloe arborescens leaves were studied. The object of this study were fresh samples of *Aloe arborescens* leaves cultivated at the department of management and economics of pharmacy, pharmaceutical technology and pharmacognosy of the Orenburg State Medical University (2019). Since the quantitative determination method in the leaves and shoots of aloe tree is absent in the XIV edition of State Pharmacopoeia of the Russian Federation, the method to define anthracenedione directly in the test solution was applied calculated on barbaloin without hydrolysis and oxidation.

Results. Using the developed method of quantitative analysis, the amount of anthracen derivatives calculated on barbaloin in fresh leaves of *Aloe arborescens*, which varies from 3-5%, was determined.

Conclusions. When conducting a quantitative analysis of fresh leaves of *Aloe arborescens*, the percentage of the active substance of *Aloe arborescens* – barbaloin was found.

Keywords: *Aloe arborescens*, leaves, anthracen derivatives, barbaloin, quantitative determination, UV spectrophotometry

Введение

Листья алоэ древовидного (*Aloe arborescens* Mill.) широко используются в медицине в качестве биостимулирующего, регенерирующего, общетонизирующего и адаптогенного лекарственного средства [4, 6]. Алоэ древовидное используется как в официальной, так и в народной медицине. Самый распространенный лекарственный препарат в официальной медицине – сок алоэ. Сок алоэ обладает бактерицидным и бактериостатическим действием в отношении многих групп микробов: стрептококков, стафилококков, дифтерийной, брюшнотифозной и дизентерийной палочек. Алоэ обладает мощными ранозаживляющими свойствами, выводит радионуклиды, повышает иммунореактивные способности и защитные силы организма в борьбе с инфекционными заболеваниями, а также является великолепным биостимулятором, способствуя оздоровлению организма в целом. В народной медицине листья алоэ и сок из них используют наружно как ранозаживляющее средство. В виде орошений и примочек сок из свежих листьев применяют для лечения гнойных ран, трофических язв, ожогов, нарывов, фурункулов.

Однако до сих пор не решены проблемы стандартизации сырья алоэ древовидного. Так, в Государственной фармакопее России XIV издания, фармакопейная статья на листья алоэ древовидного отсутствует [2, 3]. В зарубежных фармакопеях таких как: Британская фармакопея, Японская фармакопея, фармакопея США, также отсутствует статья на листья алоэ древовидного, так как наиболее распространенным лекарственным растением рода алоэ является алоэ-вера. В этих статьях описывается сложная многостадийная методика с использованием хлорида железа и метанола, что значительно затрудняет процесс количественного определения. Исходя из этого, актуальным является вопрос о разработке методики количественного анализа данного лекарственного растительного сырья [1, 5].

Целью работы являлось разработка методики количественного определения и проведение количественного анализа листьев алоэ древовидного (*Aloe arborescens* L.) с использованием УФ-спектрофотометрии.

Методика

Объектами исследования служили свежие образцы листьев алоэ древовидного. Образцы листьев алоэ-древовидного культивировались на кафедре управления и экономики фармации, фармацевтической технологии и фармакогнозии Оренбургского государственного медицинского университета (2019). Электронные спектры измерялись на УФ-спектрофотометре UNICO 2800 в диапазоне длин волн 190-700 нм в кюветах с толщиной слоя 10 мм, ультразвуковая ванна Вилитек VBS с частотой 40 кГц.

Аналитическую пробу сырья измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 1 мм. Около 10 г измельченного сырья (точная навеска) помещали в колбу со шлифом вместимостью 250,0 мл, прибавляют 100 мл 60% спирта этилового. Колбу закрывали пробкой, взвешивали с точностью до $\pm 0,01$, присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на кипящей водяной бане (умеренное кипение) в течение 30 мин., либо 90 мин. Затем в течение 15 мин., проводили экстракцию при воздействии ультразвука с частотой 40 кГц, фильтр «красная лента», после чего взвешивали и восполняли недостающий экстрагент до первоначальной массы. Извлечение фильтровали через бумажный фильтр («красная» полоса). Испытуемый раствор готовили следующим образом: 0,5 мл полученного извлечения помещали в мерную колбу вместимостью 25,0 мл и доводили объем раствора до метки щелочно-аммиачным раствором, приготовленным в соответствии с требованиями Государственной фармакопее РФ XIV издания. После охлаждения измеряли оптическую плотность на спектрофотометре с толщиной кюветы 10 мм при длине волны 396 нм. В качестве раствора сравнения использовали воду очищенную.

Примечание 1: Приготовление раствора рабочего стандартного образца (PCO) барбалоина. Около 0,02 (точная навеска) барбалоина помещали в мерную колбу вместимостью 50,0 мл, растворяли в 30 мл 60% этилового спирта при нагревании на водяной бане. После охлаждения содержимого колбы до комнатной температуры доводили объем раствора 60% этиловым спиртом до метки (раствор А барбалоина). 1 мл раствора А барбалоина помещали в мерную колбу на 25,0 мл и доводили объем раствора до метки щелочно-аммиачным раствором (испытуемый раствор Б). Раствор Б помещали в колбу емкостью 50,0 мл и нагревали в течение 15 мин на кипящей водяной бане с обратным холодильником. После охлаждения измеряли оптическую плотность испытуемого раствора Б на спектрофотометре с толщиной кюветы 10 мм при длине волны 396 нм. В качестве раствора сравнения использовали воду очищенную.

Содержание суммы антраценпроизводных (X) в пересчете на барбалоин в процентах вычисляли по формуле:

$$X = \frac{D \times m_0 \times 25 \times 25 \times 1 \times 100}{D_0 \times m \times 2 \times 50 \times 25}$$

, где D – оптическая плотность испытуемого раствора; D₀ – оптическая плотность раствора PCO барбалоина; m – масса навески сока, г; m₀ – масса PCO барбалоина, г.

При отсутствии стандартного образца барбалоина целесообразно использовать теоретическое значение удельного показателя поглощения – 300:

$$X = \frac{D \cdot 100 \cdot 25 \cdot 100}{m \cdot 300 \cdot (100 - B)}, \text{ где}$$

D – оптическая плотность;

m – масса сырья, в г;

B – влажность (%). 300 – удельный показатель поглощения ($E_{1cm}^{1\%}$) щелочно-аммиачного раствора PCO барбалоина А при 396 нм.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование УФ-спектров показало, что четкий максимум поглощения щелочно-аммиачного раствора водно-спиртового извлечения из листьев алоэ древовидного обнаруживался в длинноволновой области спектра при 396±2 нм только в дифференциальном варианте (рис. 1), тогда как в случае прямой спектрофотометрии наблюдается в данной области лишь «плечо».

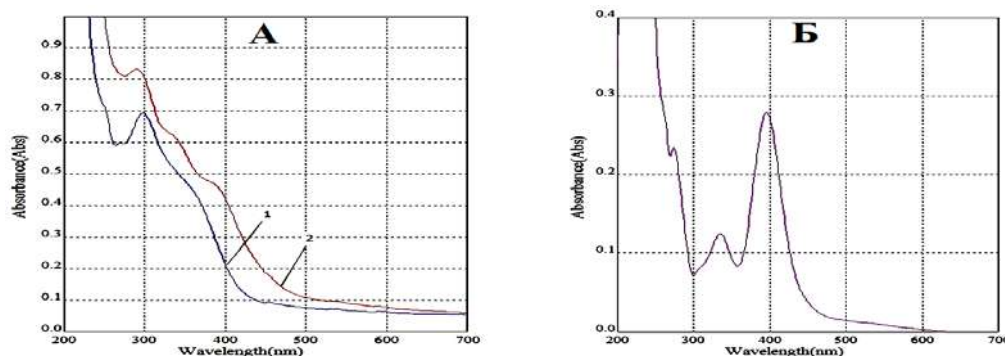


Рис. 1. А – УФ-спектры исходного раствора (1) и щелочно-аммиачного раствора (2) водно-спиртового извлечения из листьев алоэ древовидного; Б – УФ-спектр водно-спиртового извлечения из листьев алоэ древовидного (дифференциальный вариант)

В длинноволновой области электронного спектра щелочно-аммиачного раствора барбалоина наблюдался четкий максимум поглощения при 396±2 нм как в случае прямой спектрофотометрии, так и в дифференциальной варианте (рис. 3).

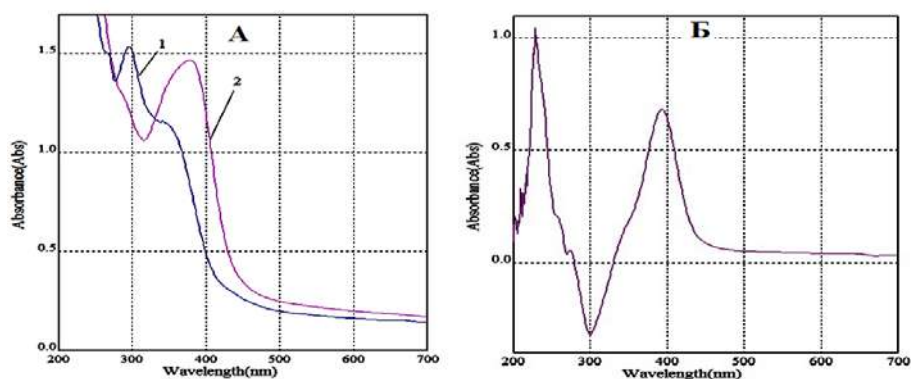


Рис. 3. А – УФ-спектры исходного раствора (1) и щелочно-аммиачного раствора РСО барбалоина (2); Б – Дифференциальный УФ-спектр раствора РСО барбалоина

Следовательно, в качестве аналитической длины волны может быть использовано значение 396 нм (дифференциальная спектрофотометрия), а стандартным образцом может служить доминирующее антраценпроизводное – барбалоин, причем в случае отсутствия стандарта в расчетной формуле может быть использовано теоретическое значение удельного показателя поглощения ($E_{1\%}^{1\text{см}}$) – 300. Экстракция проводилась при различных соотношениях «сырье-экстрагент», а также варьировалось время экстракции на водяной бане (табл.1).

Таблица 1. Влияние различных факторов на полноту извлечения антраценпроизводных из листьев алоэ древовидного

Концентрация этилового спирта, %	Соотношение «сырье: экстрагент»	Время экстракции, мин.	Содержание суммы антраценпроизводных в пересчете на барбалоин и абсолютно сухое сырье, %
60%	1:10	30 мин. + 15 мин. воздействия ультразвука	4,60±0,03
60%	1:10	60 мин. +15 мин. воздействия ультразвука	2,76±0,03
60%	1:10	90 мин. + 15 мин. воздействия ультразвука	3,60±0,03
40%	1:10	30 мин. + 15 мин. воздействия ультразвука	4,52±0,03
50%	1:10	30 мин. + 15 мин. воздействия ультразвука	2,66±0,03
70%	1:10	30 мин. + 15 мин. воздействия ультразвука	3,37±0,03
80%	1:10	30 мин. + 15 мин. воздействия ультразвука	3,78±0,03
96%	1:10	30 мин. + 15 мин. воздействия ультразвука	3,84±0,03

При модификации методики количественного определения суммы антраценпроизводных в листьях алоэ древовидного выявлены оптимальные условия экстракции антраценпроизводных: экстрагент – 60% спирт этиловый; соотношение «сырье – экстрагент» – 1:10; время экстракции – 30 мин. на водяной бане при температуре 80-90 °С, 15 мин. экстракции при воздействии ультразвука с частотой 40 кГц (рис. Б). Для контроля было проведено определение суммы антраценпроизводных ранее предложенным методом экстракции в течение 30 мин. на водяной бане [7, 8].

Метрологические характеристики методики количественного определения содержания суммы антраценпроизводных в листьях алоэ древовидного представлены в табл. 2.

Таблица 2. Метрологические характеристики методики количественного определения суммы антраценпроизводных в листьях алоэ древовидного

f	\bar{X}	S	$P, \%$	$t(P,f)$	ΔX	$E, \%$
10	4,60	0,0707	95	2,25	$\pm 0,157$	$\pm 3,4$

Валидационные характеристики методики спектрофотометрического определения антраценпроизводных в листьях алоэ древовидного были определены по следующим показателям: линейности, прецизионности, правильности, специфичности, что позволило нам доказать пригодность разработанной методики количественного определения.

Заключение

При проведении количественного анализа свежих листьев алоэ-древовидного было установлено процентное содержание действующего вещества алоэ древовидного – барбалоина, что составило 4,6%. Следовательно, в качестве нижнего предела содержания антраценпроизводных в пересчете на барбалоин в листьях алоэ древовидного следует рекомендовать значение не ниже 4%. Результаты статистической обработки проведенных опытов показывают, что ошибка единичного определения содержания антраценпроизводных в пересчете на барбалоин в листьях алоэ древовидного с доверительной вероятностью 95% составляет $\pm 3,4\%$.

Литература (references)

1. Алесковский В.Б., Бардин В.В., Булатов М.И. Физико-химические методы анализа. Практическое руководство Л.: Химия, 1988. – 376 с. [Aleskovsky, V.B. Physico-chemical methods of analysis. Practical Guide V.B. Aleskovsky, V.V. Bardin, M.I. Bulatov. – L.: Chemistry, 1988. – 376 p. (in Russian)]
2. Государственная фармакопея Российской Федерации: Вып.3. – МЗ РФ. 14-е изд. – М.: Медицина, 2018. – 7019 с. [State Pharmacopoeia of the Russian Federation: Issue 3. - Ministry of Health of the Russian Federation. 14th ed. – M.: Medicine, 2018. – 7019 p. (in Russian)]
3. Зилфикаров И.Н., Оленников Д.Н., Ибрагимов В.А., Челомбитко В.А., Вандышев В.В. Современные аспекты фармакогнозического и биохимического изучения суккулентного сырья алоэ древовидного и каллизи идушистой. МО, Щелково: Издатель Мархотин П.Ю., 2013. – 192 с. [Zilfikarov, I.N. Modern aspects of pharmacognostic and biochemical study of succulent raw materials of aloe arborescens and fragrant callisia / I.N. Zilfikarov, D.N. Olennikov, T.A. Ibragimov, V.A. Chelombitko, V.V. Vandyshev. – Moscow Region, Schelkovo: Publisher Markhotin P.Yu., 2013. – 192 p. (in Russian)]
4. Куркин В.А. Фармакогнозия: учебник для студентов фармацевтических вузов (факультетов). – 3-изд., перераб. и доп. / В.А. Куркин. – Самара: «Офорт»; ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 2016. – 1279 с. [Kurkin, V.A. Pharmacognosy: a textbook for students of pharmaceutical universities (faculties). – 3rd ed., Revised. and additional / V.A. Kurkin. – Samara: "Etching"; FSBEI IN Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, 2016. – 1279 p. (in Russian)]
5. Музычкина Р.А. Природные антрахиноны. Биологические свойства и физико-химические характеристики. / Под ред. Г.А. Толстикова. – М.: ФАЗИС, 1998. – 864 с. [Muzychkina, R.A. Natural Anthraquinones. Biological properties and physicochemical characteristics / Ed. By G.A. Tolstikov. – Moscow: PHASIS, 1998. – 864 p. (in Russian)]
6. Moffat Anthony C., M David Osselton, Brian Widdop. Clarke's analysis of drugs and poisons // L.: LEGO S.p.A., 2011. – 855 p.
7. Urch D.L. Aloe Vera – Nature's Gift. Aloe Vera in Veterinary Practice // Blackdow Publications. – 1999. – 123 p.
8. Zwaving J.N. Recent developments in the analysis of anthraquinone derivatives // Pharmacology – 1980. – V.20(1) – P. 65-75.

Информация об авторах

Глуценко Светлана Николаевна – соискатель кафедры управления и экономики фармации, фармацевтической технологии и фармакогнозии «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: svetlana94g@gmail.com

Куркин Владимир Александрович – доктор фармацевтических наук, почетный профессор СамГМУ, заслуженный работник высшей школы РФ, почетный выпускник СамГМУ, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: v.a.kurkin@samsmu.ru

Шмыгарева Анна Анатольевна – доктор фармацевтических наук, доцент, профессор кафедры управления и экономики фармации, фармацевтической технологии и фармакогнозии «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: a.shmygareva@mail.ru

Саньков Анатолий Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой управления и экономики фармации, фармацевтической технологии и фармакогнозии «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: a.sankov@mail.ru

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

УДК 615.15

14.02.03 Общественное здоровье и здравоохранение 14.01.14 Стоматология

DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.31

СИТУАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ВЫБОРА СРЕДСТВ ПО УХОДУ ЗА ПОЛОСТЬЮ РТА ДЛЯ ДЕТЕЙ – ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ ВЗГЛЯД ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО СПЕЦИАЛИСТА

© Курылёва М.А., Кирщина И.А.

*Пермская государственная фармацевтическая академия, Россия, 614990, Пермь, ул. Полевая, 2**Резюме*

Цель. Изучить международные и российские требования к выбору средств по уходу за полостью рта (СГПР) и оценить потребительское поведение и информационные потребности несовершеннолетних граждан и родителей в отношении профилактики стоматологических заболеваний.

Методика. В исследовании использовался системный подход, состоящий из 3 этапов: анализ международных и российских рекомендаций и публикаций к выбору средств по уходу за полостью рта; анализ товаров аптечного ассортимента, представленных в аптечной организации для удовлетворения спроса средств по уходу за полостью рта; изучение потребительского поведения в процессе выбора средств по уходу за полостью рта с помощью анкетирования с использованием разработанных авторами анкет.

Результаты. В результате анализа зарубежной и российской литературы сформированы критерии выбора средств по уходу за полостью рта для детей различных возрастных категорий. Установлено, что временные и постоянные зубы во время роста и развития ребенка сопровождаются рядом анатомо-физиологических особенностей строения твердых тканей, что обуславливает необходимость тщательного ухода за зубами детей с использованием СГПР в соответствии с возрастом на протяжении всего периода взросления ребенка. Выявлено, что в аптечном ассортименте представлен недостаточно глубокий ассортимент для рационального выбора СГПР (на примере зубных паст) в разрезе возрастных категорий, установленных производителями зубных паст (от 0 до 3 лет, от 3 (4) до 7 (8) лет (в зависимости от бренда), от 6 до 12 лет, от 8 до 18 лет, от 12 до 18 лет). Отмечено, что с возраста 8+ многие родители самостоятельно «переводят» детей на взрослые СГПР. В результате анкетирования выявлен недостаточный уровень компетентности детей и взрослых о профилактике стоматологических рисков. Установлено, что в большинстве случаев (67%) детям школьного возраста (от 10 до 17 лет) и родителям (57%) требуется консультация специалиста при выборе гигиенических средств по уходу за полостью рта.

Заключение. СГПР для детей различных возрастов характеризуются принципиальными отличиями по составу и другим параметрам и имеют существенные отличия от аналогичных товаров для взрослых. В аптечных организациях представлен недостаточно глубокий ассортимент СГПР с позиции удовлетворения целевых потребностей детей различных возрастных категорий с учетом физиологических особенностей развития ребенка и его стоматологического статуса. Авторами актуализирована необходимость санитарного просвещения населения на основе реализации профессионального подхода при формировании аптечного ассортимента и продаже СГПР в рамках санитарно-просветительской деятельности специалистов фармацевтического профиля.

Ключевые слова: фармацевтический работник, средства гигиены полости рта для детей, профилактика стоматологических заболеваний у детей, санитарное просвещение детей и родителей

SITUATIONAL ANALYSIS OF THE CHOICE OF ORAL CARE PRODUCTS FOR CHILDREN - PROFESSIONAL VIEW OF A PHARMACEUTICAL SPECIALIST

Kuryljova M.A., Kirshhina I.A.

Perm State Pharmaceutical Academy, 2, Poleyaya St., 614990, Perm, Russia

Abstract

Objective. To study the international and Russian requirements for the choice of oral care products (SGPR) and to assess the consumer behavior and information needs of minor children and parents with regard to the prevention of dental diseases.

Methods. The study used a system approach consisting of 3 steps: analysis of international and Russian recommendations and publications on the choice of oral care products; analysis of pharmacy products presented to the pharmacy organization to meet the demand for oral care products; study of consumer behavior in the selection of oral care products using questionnaires developed by authors.

Results. As a result of the analysis of sources of foreign and Russian literature, criteria for the selection of oral care products for children of different age categories were formed. It was established that temporary and permanent teeth during the growth and development of the child are accompanied by a number of anatomical and physiological features of the structure of solid tissues, which makes it necessary to carefully care for the teeth of children using SGPR in accordance with age throughout the child's growing up. It was revealed that the pharmacy assortment presents an insufficient range for rational selection of toothpaste (on the example of toothpaste) in terms of age categories established by the toothpaste manufacturer (from 0 to 3 years, from 3 (4) to 7 (8) years (depending on the brand), from 6 to 12 years, from 8 to 18 years, from 12 to 18 years). It is noted that from the age of 8 many parents independently "transfer" children to adult SGPR. The questionnaire revealed insufficient competence of children and adults to prevent dental risks. We established that in most cases (67%), children of school age (10 to 17 years) and parents (57%) require expert advice in the selection of oral hygiene products.

Conclusion. The SGPR for children of different ages are characterized by fundamental differences in composition and other parameters and has significant differences from similar products for adults. Pharmacy organizations present an insufficient range of SGPR from the point of view of meeting the target needs of children of different age categories, taking into account the physiological peculiarities of the child's development and their dental status. The authors updated the need for health education of the population on the basis of a professional approach in the formation of a pharmacy range and the implementation of the SGPR within the framework of sanitary education activities of pharmaceutical specialists.

Keywords: pharmaceutical worker, oral hygiene products for children, prevention of dental diseases in children, health education of children and parents

Введение

Согласно результатам Глобального исследования ВОЗ 2017 г., около 3,56 млрд. людей в мире (включая детей) страдают от заболеваний полости рта, при этом самым распространенным является зубной кариес [8]. Вопросы профилактики стоматологических проблем у детей неоднократно обсуждались на совещаниях ВОЗ, в ходе которых авторитетно обосновано, что основным компонентом первичной профилактики стоматологических заболеваний у детей выступает надлежащая гигиена полости рта ребенка, начиная с раннего возраста [6, 9, 10]. Известно, что молочные зубы непостоянные, однако надлежащая гигиена полости рта в детском возрасте зачастую определяет здоровье зубов взрослого человека. В этой связи, качественный уход, включая рациональный выбор средств по уходу за полостью рта ребенка, выступает важным предиктором сохранения стоматологического здоровья на протяжении всей жизни человека. Безусловно, детские зубы, как и другие органы детского организма, имеют физиологические особенности, что и обуславливает необходимость использования в детском возрасте специальных средств гигиены полости рта, разработанных с учетом возрастных особенностей детских зубов и десен.

Средства гигиены полости рта традиционно и обосновано занимают существенную долю в ассортименте большинства аптечных организаций. Данная товарная группа представлена большим разнообразием номенклатурных позиций, которые имеют различный состав, рекомендации к использованию, цену и другие товароведческие характеристики. Согласно Правил надлежащей аптечной практики и требований профессионального стандарта «Провизор» фармацевтические работники обязаны осуществлять информационное сопровождение при реализации товаров аптечного ассортимента с целью обеспечения их безопасного использования в домашних условиях [4, 5].

Цель исследования – изучение международных и российских рекомендаций, посвященных выбору средств по уходу за полостью рта в детском возрасте, анализ аптечного ассортимента на предмет

соответствия установленным требованиям и возможности удовлетворения спроса с учетом возрастных особенностей развития детей, и оценку потребительского поведения посетителей аптек (детей и взрослых) при выборе СГПР для детей различных возрастов.

Методика

Проведено изучение международных и российских рекомендаций и публикаций к выбору средств по уходу за полостью рта с помощью контент-анализа, систематизации и группировки данных.

С использованием методов группировки, структурного, логического и маркетингового анализа на примере ассортимента детских зубных паст, представленного в аптечных организациях г. Лобня, проведено изучение потребительских свойств (возраст применения, страна-производитель, активные компоненты, содержание фторидов и их концентрация для фторсодержащих паст, наличие красителей и/или вкусовых добавок, цена за упаковку) СГПР для детей.

Проведен товароведческий анализ по показателям «Описание», «Упаковка», «Маркировка» средств по уходу за полостью рта (на примере зубных паст и ополаскивателей, предназначенных для детей) в соответствии с нормативной документацией [1].

Изучение потребительского поведения проведено с использованием социологического метода (анкетирование). Объем репрезентативной выборки несовершеннолетних граждан и родителей, необходимый для проведения исследования, рассчитан математическим методом, с использованием следующих формул:

$$n_0 = \frac{Z^2 p(1-p)}{e^2}$$

, где n_0 – объем выборки; Z – значение стандартизованной нормально распределенной случайной величины, соответствующее интегральной вероятности (при доверительном уровне равно 95%, $Z=1,96$); p – доля объектов с заданным признаком (для исключения недооценки выборки принято значение 0,5, при котором произведение $p(1-p)$ максимально); e – допустимая ошибка выборки (принят $\pm 5\%$).

Дальнейший расчет объема выборки с учетом генеральной совокупности производился по формуле:

$$n_x = \frac{n_0}{\left(1 + \frac{n_0 - 1}{N}\right)}$$

, где n_x – объем выборки с поправкой на размер генеральной совокупности; n_0 – объем выборки, рассчитанный по формуле (1); N – объем генеральной совокупности [2].

Согласно расчётам, достаточный объем общей выборки составляет 384 человека. Проведено анкетирование 212 детей по 2 возрастным группам от 10 до 13 лет и с 14 до 17 лет включительно, среди которых 127 девочек (60%) и 85 мальчиков (40%) и 180 родителей, имеющих детей до 18 лет, большую часть которых составляли женщины (70%). При этом 33% респондентов имели детей только до 3 лет, 27% – более старшего возраста, 72 человек (40%) имели детей в двух возрастных групп. Общее число респондентов составляет 392 человека, что удовлетворяет критерию репрезентативности выборки.

Изучение проводилось в городе Лобня в течение января – февраля 2020 г. с использованием разработанных авторами анкет, которые содержали 16 вопросов и состояли из следующих блоков: социально демографические характеристики (пол, возраст); изучение осведомленности (информированности) о правильном уходе за полостью рта; изучение потребительских предпочтений при выборе средств по уходу за полостью рта. В состав анкеты включены альтернативные (68,75%) и закрытые (31,25%) вопросы.

При составлении анкет для детей учтены возрастные особенности выбранной когорты. Анкеты для опроса детей содержали короткие вопросы без профессиональных терминов и сложных формулировок. Большинство вопросов сопровождалось предложенными вариантами ответов. Статистическая обработка результатов анкетирования была проведена с помощью программного средства Microsoft Excel.

Результаты исследования их обсуждение

По результатам контент-анализа современных источников зарубежной и российской литературы нами сформированы критерии выбора гигиенических средств по уходу за полостью рта для детей, систематизированные на группы по фармакологическим и маркетинговым характеристикам. К фармакологическим характеристикам отнесены следующие показатели: эффективность (активные компоненты и их действие); безопасность (возрастные ограничения, указанные на упаковке СГПР); индекс RDA (для зубных паст); содержание фтора (для фторсодержащих паст), наличие красителей и вкусовых добавок. К маркетинговым характеристикам отнесены потребительские свойства выбора, представленные следующими параметрами: стоимость (цена за упаковку), объем упаковки, производитель (российский или зарубежный), широта представленного бренда.

Согласно рекомендациям стоматолога, здоровые и запломбированные зубы необходимо чистить зубной щеткой с пастой два раза в день, после еды следует полоскать рот для удаления остатков пищи [6]. Анализ литературы показал, что посещать стоматолога с целью профилактического осмотра рекомендуется раз в полгода [6]. В ходе анализа литературы установлено, что зубная паста представляет собой многокомпонентную систему, состоящую из абразивных, влагоудерживающих, связующих, ароматических веществ, воды, а также может содержать лечебно-профилактические, поверхностно-активные, вкусовые и консервирующие добавки в различных комбинациях [1].

В качестве реминерализующих активных веществ детские зубные пасты содержат соединения фтора (фторфосфат натрия, монофторфосфат натрия, фторид натрия, фторид алюминия или фторид олова, фосфорнокислый фторид, органический аминофторид (олафлур)), либо соединения кальция (глицерофосфат кальция, лактат кальция, пантотенат кальция, цитрат кальция, синтетический гидроксиапатит). Необходимо отметить, что одновременное содержание в зубной пасте фтора и кальция не допустимо, в связи с образованием нерастворимой соли, не обладающей полезными свойствами для зубов, и снижения концентрации активных ионов фтора от 15 до 50%. Таким образом, для оптимальной профилактики стоматологических проблем целесообразно придерживаться правила очередности минералов в зубных пастах.

Анализ литературы показал, что при выборе специальных зубных паст, предназначенных для детского возраста, следует обращать внимание на количество содержания фтора (для фторсодержащих паст) [3, 7, 10]. Европейской академией детской стоматологии (EAPD) даны рекомендации по данному показателю, представленные ниже в табл. 1.

Таблица 1. Содержание фтора и количество зубной пасты на щетке в зависимости от возраста

Возраст ребенка	Оптимальное содержание фтора	Количество пасты на щетке	Кратность чистки зубов в день
От 6 месяцев до 2 лет	500 ppm	«Мазок» 0,125г	2
От 2 до 6 лет	500 ppm	«Горошина» 0,25г	2
От 6 до 12 лет	1000 ppm	Половина головки зубной щетки 0,5г	2
Старше 12 лет	1450 ppm	Вся головка зубной щетки 1,0г	2

Следует отметить, что при выборе детских зубных паст особое внимание следует обращать на показатель содержания фтора в зубной пасте для детей в возрасте до 6 лет ввиду существующего риска проглатывания ими пасты во время чистки зубов. Для снижения этого риска необходимо соблюдать следующие правила: использовать зубные пасты с рекомендованным содержанием фтора; правильно дозировать зубную пасту; контролировать чистку зубов детей взрослыми [3].

В ходе анализа установлено, что обеспечение очищающего и полирующего действия зубных паст происходит за счет абразивных веществ (оксид кремния, карбонат кальция, дикальций фосфат, трикальций фосфат, пирофосфат кальция, гидроксид алюминия, силикат циркония, бентонитовая глина, бикарбонат натрия, хлорид натрия). Как правило, детская зубная паста характеризуется меньшим содержанием абразивных частиц, по отношению к взрослой. Это связано с тем, что зубная эмаль у ребенка мягче, менее минерализована и находится в процессе созревания. В это связи систематичное механическое воздействие на эмаль зубов в детском возрасте может вызвать повышенную чувствительность зубов ребенка.

Характер воздействия и величина абразивных элементов отражаются в индексе RDA (radioactive dentine abrasion – радиоактивной абразивности дентина) – методе определения степени абразивности зубных паст с помощью радиоактивной обработки дентина, принятом Американской ассоциацией стоматологов. Ниже представлена таблица 2 с рекомендуемыми индексами RDA.

Таблица 2. Рекомендуемые индексы RDA

Значение индекса RDA	Рекомендации по использованию
20-25	для чувствительных зубов
25-50	в период созревания эмали для детских зубов и при повышенной чувствительности зубов
60-80	для ежедневного ухода сформировавшейся эмали взрослых зубов
80-100	для ежедневного отбеливания
120-200	для кратковременного применения с целью отбеливания зубов

По результатам литературы использование отбеливающих зубных паст у детей до 14-16 лет не рекомендовано, так как отбеливающие составляющие в составе зубных паст, как правило, имеют абразивную структуру, и их применение в детском возрасте способствует повреждению эмали и появлению трещин на ее поверхности, которые впоследствии могут осложниться кариесом. Известно, что, наряду с зубными пастами, для ухода за полостью рта можно использовать дополнительные средства, например, ополаскиватели. Анализ литературы показал, что ополаскиватели усиливают действие зубной пасты, удаляя остатки налета или пищи после предварительной чистки, оказывают противокариозное, заживляющее и освежающее дыхание действия. Зубные ополаскиватели применяют для ополаскивания полости рта у детей не раньше 6 летнего возраста. Возрастные ограничения связаны с риском проглатывания ополаскивателя [3].

На следующем этапе исследования нами проведен анализ товаров аптечного ассортимента средств по уходу за полостью рта для детей на локальном рынке в г. Лобня. Товары аптечного ассортимента для гигиенического ухода за полостью рта условно разделены на основные и дополнительные. К основным СГПР нами отнесены зубные пасты и зубные щетки. К дополнительным СГПР: зубные ополаскиватели, межзубные средства (флоссы, зубочистки, межзубные щетки), ирригаторы. Однако объектами настоящего исследования выступили зубные пасты и ополаскиватели.

Был проведен анализ зубных паст и ополаскивателей по выше описанным фармакологическим и маркетинговым характеристикам. В ходе проведенного исследования ассортимента зубных паст для детей, представленных в аптечном ассортименте, зафиксировано 42 наименования детских зубных паст. Товароведческий анализ СГПР для детей по показателям «Описание», «Упаковка», «Маркировка» показал, что представленные образцы соответствуют нормативным документам. Установлено, что зубные пасты, представленные в аптечных организациях г. Лобня, содержат в качестве минерализующих активных веществ либо фтор, либо кальций, примерно в равном соотношении, что позволяет подобрать необходимую пасту с учетом запросов потребителя и рекомендаций стоматолога. Все пасты (где имеется информация об абразивности) соответствуют рекомендованному индексу RDA (до 50). Многие зубные пасты не содержат сахара, аллергенов, парабенов, натрия лаурилсульфата, в связи с чем могут быть рекомендованы несовершеннолетним клиентам, склонным к аллергическим реакциям. В структуре аптечного ассортимента 58% из ассортимента зубных паст приходится на долю отечественных производителей и 42% – зарубежного производства. Лидирующие положения занимают «R.O.C.S.» (63%) среди российских производителей и PRESIDENT (61,5%). Наибольшую долю (95%) по ценовой характеристике занимают пасты с диапазоном цен от 120 до 230 руб.

В ходе анализа ассортимента детских зубных паст были выделены следующие возрастные группы: от 0 до 3 лет, от 3(4) до 7(8) лет (в зависимости от бренда), от 6 до 12 лет, от 8 до 18 лет, от 12 до 18 лет. Нами проведен количественный анализ глубины ассортимента в каждой возрастной группе (рис. 1).

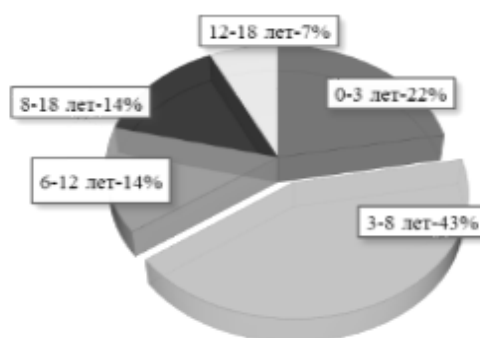


Рис. 1. Количественный анализ ассортимента зубных паст на локальном рынке в г. Лобня

Из рисунка видно, что в аптечных организациях представлен ассортимент зубных паст для всех возрастных категорий детей от 0 до 18 лет. Анализ показал, что глубина, то есть количество ассортиментных позиций в каждой возрастной категории, имеет значительные отличия. Известно, что аптечный ассортимент формируется руководителем организации, исходя из требований нормативных документов и спроса потребителей.

Таким образом, представленный ассортимент косвенно характеризует потребительский спрос на данную товарную группу. Установлено, что наиболее разнообразный ассортимент детских зубных паст (43% от общего ассортимента зубных паст для детей) приходится на возрастную группу от 3 до 8 лет, что, на наш взгляд, связано с достаточным спросом потребителей, так как в период «молочных зубов» родители проявляют активное внимание к профилактике первых стоматологических проблем подрастающего ребенка. Второе место (22%) по количеству ассортиментных позиций занимает возрастная группа от 1 до 3 лет, что, на наш взгляд, обусловлено повышенным вниманием родителей к первым зубам малыша. В возрастных группах старше 8 лет ассортимент заметно сужается ввиду ограниченного спроса потребителей к этой товарной группе, т.к., начиная с этого возраста, многие родители самостоятельно «переводят» детей на взрослые СГПР. Вместе с тем, период 8+ характеризуется сменой молочных зубов на постоянные, созреванием зубной эмали, что требует гигиены полости рта в соответствии с возрастными особенностями ребенка. Следует отметить, что временные и постоянные зубы во время роста и развития ребенка сопровождаются рядом анатомо-физиологических особенностей строения твердых тканей, что обуславливает необходимость тщательного ухода за зубами детей с использованием СГПР в соответствии с возрастом на протяжении всего периода взросления ребенка.

По мнению 60% взрослых, состав детских зубных паст идентичен взрослым, за исключением вкусовых добавок в детских пастах. Большинство респондентов, возрастная дифференциация зубных паст воспринимается как маркетинговый ход производителя. Однако 40% родителей находят отличия как по содержанию фтора, так и по содержанию абразивных веществ в детских зубных пастах относительно взрослых. Ответы родителей на вопрос: «До какого возраста Ваши дети пользовались (будут пользоваться) пастами, предназначенными для детского возраста?» показал следующие результаты: 3% респондентов отметили, что до 3 лет, половина опрошенных 50% – до 6 летнего возраста, 30% – до 10 лет и лишь 17% респондентов считают, что использовать детские зубные пасты необходимо до 18 летнего возраста. Схожие ответы были получены и на следующий вопрос: «До какого возраста Вы следили (будете следить) за чисткой зубов своих детей?».

В ходе проведенного анализа ассортимента ополаскивателей для полости рта установлено, что представленные в аптечных организациях ополаскиватели имеют различные составы – фторсодержащие, без содержания фторидов, с содержанием антисептических средств. Разнообразие ассортимента позволяет подобрать необходимый вариант с учетом предпочтений детей и рекомендаций стоматолога. Сравнительный анализ детских ополаскивателей показал, что в их составе присутствуют ароматизаторы и/или вкусовые добавки и не содержится спирт.

Маркетинговый анализ показал, что детские ополаскиватели представлены отечественными (33%) и зарубежными (67%) производителями. Ценовой диапазон цен от 110 до 341 руб.

На последнем этапе исследования нами была изучена санитарная грамотность детей и взрослых по уходу за полостью рта и потребительское поведение при выборе детских СГПР. В ходе анкетирования установлено, что в 70% случаев дети и подростки чистят зубы 2 раза в день, 7% – после каждого приема пищи и 23% – 1 раз в день, лишь 12% респондентов – детей и 20% взрослых соблюдают рекомендованный период посещения стоматолога с целью профилактического осмотра.

Анализ показал, что 70% детей на вопрос: «Знаете ли Вы, что такое кариес?» ответили положительно. Однако 60% несовершеннолетних респондентов и 10% взрослых не знают о свойствах фтора в зубной пасте, как необходимого компонента для профилактики кариеса.

Изучение потребительских предпочтений при выборе зубных паст для детей показало, что для 47% респондентов ключевым фактором выбора является цена. Однако для детей и подростков (10-13 лет) второе место при выборе зубной пасты занимает приятный вкус (35,5%), тогда как для тинэйджеров постарше и молодежи (14-17 лет) вторым после цены фактором выбора СГПР является эффективность, то есть основное действие зубной пасты (28%). На вопрос: «Какое основное действие при выборе зубной пасты для Вас наиболее актуально?» детям – участникам анкетирования были предложены варианты ответов, из которых нужно было выбрать одно приоритетное действие. Установлено, что для 40% детей и подростков предпочтительно

противокариозное действие, 25% – отбеливающий эффект, 20% – освежающее действие, 15% – противовоспалительное действие.

В ходе анкетирования установлено, что 43% респондентов используют дополнительные средства для ухода за полостью рта, более половины из них (52%) применяют ополаскиватели. Анализ показал, что 62% детей и подростков и 60% родителей приобретают СГПР в магазине и 38% и 40% соответственно – в аптечных организациях. Следует отметить, что приобретение СГПР в аптечной организации в большинстве случаев (67% – по ответам детей и 57% – по ответам взрослых) обусловлено необходимостью консультации специалиста при выборе СГПР.

При выборе зубных паст в аптечных организациях 35% респондентов руководствуются собственным мнением, 19% – рекомендациями фармацевтических работников, 17% – рекомендациями стоматологов, 15% – советами родственников и друзей, 14% – рекламой из средств массовой информации. Данный показатель характеризует значимость фармацевтического консультирования при выборе СГПР для детей.

В завершении анализа нами изучена информационная потребность респондентов (детей и родителей) в области профилактики стоматологических заболеваний с позиций рационального ухода за полостью рта. В этой связи респондентам предлагалось ответить на вопрос: «Необходима ли Вам дополнительная информация о правильном гигиеническом уходе за полостью рта?». Утвердительно ответили 77% детей и 67% взрослых. Далее мы уточнили: «В каком виде Вы бы хотели получать данную информацию?», ответы расположились следующим образом (рис. 2).

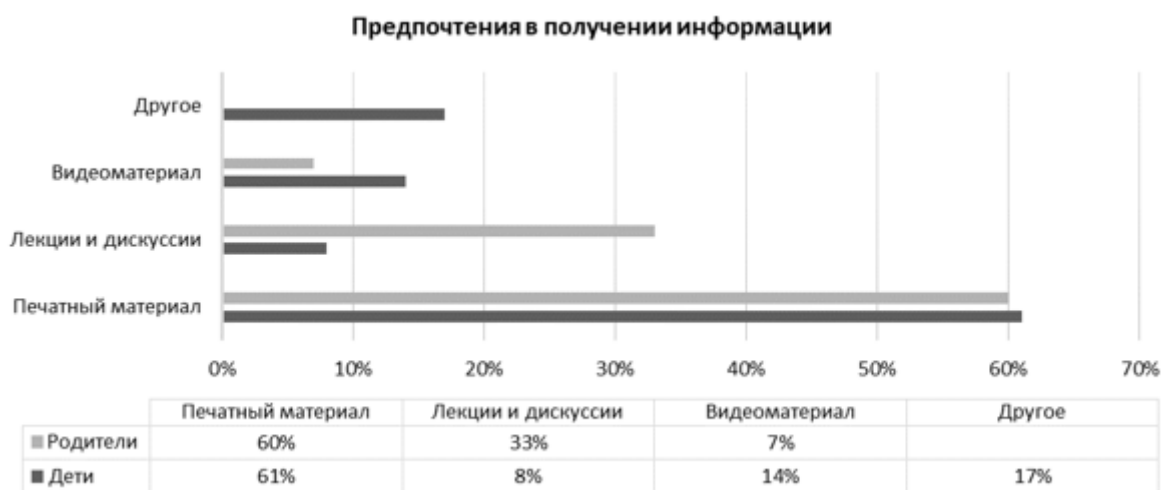


Рис. 2. Ответы респондентов на вопрос: «В каком виде Вы бы хотели получать информацию?»

В рамках ответа «Другое» респонденты имели возможность указать свой вариант, среди которых были следующие варианты: Социальная реклама, организация «Дней стоматологического здоровья», размещение информационных стендов в торговых залах аптек, организация акций в аптеке «Здоровые зубы».

Анализ показал, что большинство респондентов в равной степени готовы изучать печатные материалы по стоматологической тематике, однако лекции и дискуссионные обсуждения интересны, в основном, взрослой категории населения. Вместе с тем, дети и подростки, наряду с печатными материалами, отмечают целесообразность информирования посредством видеоматериалов и путем организации массовых мероприятий, посвященных профилактике стоматологических проблем и повышению санитарной грамотности по вопросам ухода и гигиены за полостью рта.

Заключение

Проведенный анализ международных и российских рекомендаций и публикаций, посвященных профилактике стоматологических проблем в детском возрасте, позволил сформировать критерии рационального выбора средств по уходу за полостью рта. На основе маркетингового анализа установлено, что в аптечных организациях представлен широкий, но недостаточно глубокий ассортимент средств по уходу за полостью рта с позиций профилактики стоматологических проблем отдельных возрастных категорий детского возраста.

По результатам анкетирования населения установлен недостаточный уровень компетентности в области санитарно-стоматологической грамотности среди детей и их родителей. Выявлена потребность респондентов в дополнительной профессиональной информации, в том числе по выбору средств для безопасного ухода за полостью рта в детском возрасте. В результате проведенного исследования актуализирована необходимость санитарного просвещения населения на основе реализации профессионального подхода при формировании аптечного ассортимента и продаже СГПР в рамках санитарно-просветительской деятельности специалистов фармацевтического профиля.

Литература (references)

1. ГОСТ 7983-99 Пасты зубные. Общие технические условия (с Поправкой). – введ. 2001-01-01 – Москва: Изд-во стандартов, 2001 – 32 с [GOST 7983-99 Pasty zubnye. Obshhie tehicheskie uslovija (s Popravkoj). Toothpastes. General Specifications (as amended) - Introduced – vved. 2001-01-01 – Moscow: Publishing house of standards, 2001 – P. 32. (in Russian)]
2. Койчубеков Б.К., Сорокина М.А., Мхитарян К.Э. «Определение размера выборки при планировании научного исследования» // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – №4. – С. 71-74. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=5074> [Kojchubekov B.K., Sorokina M.A., Mhitarjan K.E. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij. International Journal of Applied and Fundamental Research. – 2014. – N4. – P. 71-74. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=5074> (in Russian)]
3. Оулис К., Раадал И., Мартенс Л. Руководящие указания по применению фторидов у детей: документ, отражающий политику Европейской академии детской стоматологии. Стоматология детского возраста и профилактика. – 2008. – Т.2(25). [Oulis K., Raadal I., Martens L. Rukovodjashhie ukazanija po primeneniju ftoridov u detej: dokument, otrazhajushhij politiku Evropejskoj akademii detskoj stomatologii//Stomatologija detskogo vozrasta i profilaktika. Guidelines on the use of fluoride in children: an EAPD policy document// Childhood dentistry and prevention. – 2008. – 2(25). (in Russian)]
4. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 09.03.2016 № 91н «Об утверждении профессионального стандарта «Провизор» [The order of the Ministry of Labour and Social Protection of the Russian Federation of 09.03.2016 No. 91n "About the approval of the professional Pharmacist standard (in Russian)]
5. Приказ Министерства Здравоохранения РФ от 31.08.2016 г №647н «Об утверждении правил аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 647n of 31.08 .2016 "On Approval of the Rules of Pharmacy Practice of Medicines for Medical Use". (in Russian)]
6. Шаковец Н.В. Рекомендации ВОЗ 2017 по профилактике кариеса зубов у детей раннего возраста // Современная стоматология – 2018. – №1. – С.2-7 [Shakovets N.V. Rekomencii VOZ 2017 po profilaktike kariesa zubov u detej rannego vozrasta // Sovremennaja stomatologija. WHO 2017 Recommendations for the Prevention of Dental Caries in Young Children//Modern Dentistry. – 2018. – N1. – P. 2-7]
7. Cochran J.A., Ketley C.E., Duckworth R.M., van Loveren C., Holbrook W.P., Seppä L., Sanches L., Polychronopoulou A., O'Mullane D.M. Development of a standardized method for comparing fluoride ingested from toothpaste by 1.5-3.5-year-old children in seven European countries. Part 2: Ingestion results. — Community Dentistry and Oral Epidemiology. – 2004; Apr: 47-53.
8. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. – Lancet. – 2017. – V. 390(10100). – P. 1211-1259.
9. Petersen P.E. Improvement of global oral health-the leadership role of the World Health Organization // Community Dental Health. – 2010. – V.27. – P.194-199.
10. Phantumvanit P, Makino Y, Ogawa H, et al. WHO Global Consultation on Public Health Intervention against Early Childhood Caries. Community Dentistry and Oral Epidemiology. – 2018. – V.46. – P. 280-287.

Информация об авторах

Курьлёва Маргарита Андреевна – провизор-соискатель ученой степени кандидата фармацевтических наук при кафедре управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: fedeneva-margo@mail.ru

Кирицина Ирина Анатольевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: irina.kirshina@mail.ru