

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 20, №1

2021



**ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
2021, Т.20, №1**

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

Учредитель

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

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

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

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

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

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

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

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

Адрес редакции и издателя

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, доц. (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. Минасов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Уфа); А.М. Миронов, докт. мед. наук, проф. (Италия, Милан); Д.В. Нарезкин, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); В.Е. Новиков, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); В.М. Остапенко, докт. мед. наук, доц. (РФ, 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

- Поплавская Е.А., Поплавский Д.Ю., Хильманович Е.Н. Структурно-функциональные особенности первичных сперматоцитов семенников крыс в отдаленном периоде после воздействия липополисахарида *Escherichia coli* [Voronkov A.V.], Gerashchenko A.D., Lysenko T.A., Shabanova N.B., Voronkova M.P. Actoprotective activity of the katechin hydrate flavonoid on the background of animal physical overloads Таубэ А.А., Романов Б.К. Экспертная оценка прогностических критериев неклинических исследований при регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения Беленький А.Э., Евсеев А.В., Евсеева М.А., Сурменев Д.В., Сосин Д.В., Данилов А.И., Шалаева О.Е., Переверзев В.А., Степанов Д.В. Влияние новых металлокомплексных веществ на устойчивость мышей к острой гипобарической гипоксии Федулова К.Д., Изможерова Н.В., Иванова А.В. Моделирование взаимодействия риамиловира с n-цепью белка hsp90α Фоминых С.Г., Данилов А.И., Кальченко Е.В., Гонношенко В.Н., Хайкина Е.В., Евсеев А.В. Построение интервального прогноза количественных и качественных свойств *K. pneumoniae* как основного возбудителя нозокомиальной пневмонии

ОБЗОРЫ

- Бонь Е.И., Максимович Н.Е. Виды повреждения и гибели нервных клеток Bon E.I., Zimatkin S.M., Maksimovich N.E. Effect of hypoxia on morphofunctional characteristics of brain neurons and molecular markers of ischemic hypoxia

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Рачеева Ю.В., Авчинникова Д.А., Быкова А.В., Хорошкеева Я.Ю., Хоруженко О.М. Динамика состояния и лабораторный профиль пациентов с коронавирусной инфекцией, осложненной пневмонией Голованова Е.Д., Айрапетов К.В., Деменкова А.И., Жигунова А.С., Баженова Д.С. Особенности композиционного состава тела у пациентов зрелого и пожилого возраста Блажко А.С., Переверзев В.А., Сикорский А.В., Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Никитина О.С., Разводовский Ю.Е., Вэлком М.О., Корзун Д.Л., Переверзева Е.В. Динамика показателей распространенности употребления алкоголя и трезвого образа жизни у молодежи разного пола и возраста Айрапетов К.В., Голованова Е.Д., Иванова А.И., Маврова А.А. Особенности лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с гериатрическими синдромами Голованова Е.Д., Антонюк Е.А., Маршутин Н.А., Жукова Н.А. Анализ антиагрегантной и антикоагулянтной терапии у пациентов с сердечно-сосудистой патологией в амбулаторной практике Усачева Н.Э., Новиков В.Е., Мякишева Т.В., Понамарева Н.С. Эпидемиологические особенности туберкулезной инфекции среди детского населения

CONTENTS

MEDICO-BIOLOGICAL SCIENCES

ORIGINAL ARTICLES

- 5 Poplavskaja E.A., Poplavskij D.Ju., Hilmanovich E.N. Structural and functional features of primay spermatocytes in testis of rats in the long-term period after the exposure to lipopolysaccharide *Escherichia coli*
12 [Воронков А.В.] Герашченко А.Д., Лысенко Т.А., Шабанова Н.Б., Воронкова М.П. Актопротекторная активность флавоноида катехин гидрата на фоне физических перегрузок животных
18 Taube A.A., Romanov B.K. Expert evaluation of prognostic criteria for non-clinical trials when registering medicinal products for medical use
26 Belenky A.E., Evseev A.V., Evseeva M.A., Surmenev D.V., Sosin D.V., Danilov A.I., Shalava O.E., Pereverzev V.A., Stepanov D.V. Influence of new metal-complex substances on the resistance to acute hypobaric hypoxia in mice
33 Fedulova K.D., Izmozherova N.V., Ivanova A.V. Modeling the interaction of riamilovir with the n-chain of the hsp90α protein
38 Fominykh S.G., Danilov A.I., Kalchenko E.V., Gonnoshenko V.N., Khaykina E.V., Evseev A.V. Construction of an interval forecast of quantitative and qualitative properties of *K. pneumoniae* as the main causative agent of nosocomial pneumonia

REVIEWS

- 45 Bon E.I., Maksimovich N.E. Types of damage of nervous cells
51 Бонь Е.И., Зиматкин С.М., Максимович Н.Е. Влияние гипоксии на морфофункциональные характеристики нейронов мозга и молекулярные маркеры ишемической гипоксии

CLINICAL MEDICINE

ORIGINAL ARTICLES

- 58 Racheeva Yu.V., Avchinnikova D.A., Bykova A.V., Khoroshkeeva Ya.Yu., Khoruzhenko O.M. Dynamics of the condition and laboratory profile in patients with coronavirus infection complicated by pneumonia
65 Golovanova E.D., Airapetov K.V., Demenkova A.I., Zhigunova A.S., Bazhenova D.S. The body composition peculiarities of middle-aged and elderly patients
72 Blazhko A.S., Pereverzev V.A., Sikorsky A.V., Evseev A.V., Pravdivtsev V.A., Nikitina O.S., Razvodovsky Yu.E., Velkom M.O., Korzun D.L., Pereverzeva E.V. Dynamics of indicators of the prevalence of alcohol consumption and a sober lifestyle among young people of different genders and ages
81 Ajrapetov K.V., Golovanova E.D., Ivanova A. I., Mavrova A.A. Specificities in treatment of cardiovascular disease for patients with geriatric syndromes
87 Golovanova E.D., Antonyuk E.A., Marshutin N.A., Zhukova N.A. Analysis of antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with cardiovascular pathology in outpatient practice
94 Usacheva N.E., Novikov V.E., Myakisheva T.V., Ponamoreva N.S. Epidemiological features of tuberculosis infection among children

Усачева Н.Э., Мыкишева Т.В., Новиков В.Е.
Иммунодиагностика туберкулезной инфекции у детей

Королева А.Е., Бекезин В.В., Мешкова Р.Я., Сазоненкова Л.В., Волкова Е.В. Особенности сенсibilизации и показателей гуморального иммунитета у детей с аллергическим ринитом в зависимости от индекса массы тела
Свобода П.Н., Шестакова В.Н., Сосин Д.В., Боровкова В.Н., Бурлакова П.В., Васильцова А.А., Воскресенская О.Н. Специфика здоровья детей 7-10 летнего возраста с дислексией, воспитывающихся в учреждениях социальной сферы для несовершеннолетних
Боровых М.В., Шестакова В.Н., Сосин Д.В., Боровкова В.Н., Свобода П.Н., Васильцова А.А., Воскресенская О.Н. Особенности менструального цикла у девочек подросткового возраста, воспитывающихся в учреждениях социальной сферы для несовершеннолетних
Мусаев У.С., Толоров Ж.Ж., Айтикеев А.У. Меры профилактики раневых осложнений при остром калькулезном холецистите и их эффективность
Кечемайкина М.И., Семелёва Е.В. Анализ показателей деятельности хирургических отделений в республике мордовия
Варфоломеев Д.И., Самодай В.Г. Оригинальное устройство для обработки вертлужной впадины при эндопротезировании тазобедренного сустава
Украинец Р.В., Корнева Ю.С. Особенности взаимоотношений клеточного микроокружения эндометриоидных кист и их изменения в процессе эволюции кисты
Соловьев В.И., Иванова А.И., Семкина Е.Н. Достоверность иммунохимического метода fob gold в ранней диагностике колоректального рака

ОБЗОРЫ

Рамазанов Г.Р., Шевченко Е.В., Измайлова А.М., Степанов В.Н., Ковалева Э.А., Муслимов Р.Ш., Петриков С.С. Внутречерепная гипотензия

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Курдюков Е.Е., Митишев А.В., Водопьянова О.А., Антропова Н.В., Суханова А.В. Методика количественного определения суммы фенилпропаноидов в сырье моринги
Ворончихина А.П., Полоничко И.А., Курдюков Е.Е., Семенова Е.Ф., Шелудякова Ю.Б. Морфолого-анатомическое исследование плодов дерезы китайской *Lycium chinense* Mill
Дьякова Н.А. Динамика изменения содержания инулина в корневищах и корнях девясила высокого в процессе вегетации

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

Косарева Е.А., Дехнич С.Н., Клыков А.И. Проблемные вопросы контроля качества медицинской помощи в системе здравоохранения Российской Федерации
Шахабов И.В., Мельников Ю.Ю., Смышляев А.В. Заработная плата врачей и работников с высшим образованием предоставляющих медицинские услуги в Российской Федерации

101 Usacheva N.E., Myakisheva T.V., Novikov V.E. Immunodiagnosics of tuberculosis infection in children

107 Koroleva A.E., Bekezin V.V., Meshkova R.Ya., Sazonenkova L.V., Volkova E.V. Features of sensitization and indicators of humoral immunity in children with allergic rhinitis depending on body mass index

113 Svoboda P.N., Shestakova V.N., Sosin D.V., Borovkova V.N., Burlakova P.V., Vasiltsova A.A., Voskresenskaya O.N. Specifics of the health of children aged 7-10 years with dyslexia brought up in social institutions for minors

120 Borovykh M.V., Shestakova V.N., Sosin D.V., Borovkova V.N., Svoboda P.N., Vasiltsova A.A., Voskresenskaya O.N. Features of the menstrual cycle in adolescent girls brought up in social institutions for minors

125 Musaev U.S., Tolorov J. Zh., Aitikeev A.U. Preventions of wound complications in acute gallstone cholecystitis and their effectiveness

131 Kechemaykina M.I., Semeleva E.V. Analysis of performance indicators of surgical departments in the republic of Mordovia

137 Varfolomeev D.I., Samoday V.G. The use of the original device for the treatment of acetabulum in the patients undergoing total hip arthroplasty

143 Ukrainets R.V., Korneva Yu.S. Peculiarities of relationships between the cellular microenvironment of endometrioid cysts and their changes in the course of cyst evolution

152 Soloviev V.I., Ivanova A.I., Semkina E.N. The validity of the immunochemical method fob gold in the early diagnosis of colorectal cancer

REVIEWS

159 Ramazanov G.R., Shevchenko E.V., Izmajlova A.M., Stepanov V.N., Kovaleva E.A., Muslimov R.Sh., Petrikov S.S. Intracranial hypotension

PHARMACEUTICAL SCIENCE ORIGINAL ARTICLES

168 Kurdjukov E.E., Mitishev A.V., Vodop'yanova O.A., Antropova N.V., Suhanova A.V. Method for quantitative determination the amount of phenylpropanoids in moringa raw materials

175 Polonichko I.A., Voronchikhina A.P., Kurdyukov E.E., Semenova E.F., Sheludyakova Yu.B. Morphological and anatomical study of the fruit of lycium chinese, *Lycium chinense* Mill

182 Dyakova N.A. Dynamics of inulin content change in rhizomes and roots of *Inula helenium* L in vegetation process

PUBLIC HEALTH AND HEALTHCARE

186 Kosareva E.A., Dekhnic S.N., Klykov A.I. Problematic issues of quality control of medical care in the healthcare system of the Russian Federation

196 Shakhobov I.V., Melnikov Y.Y., Smyshlyayev A.V. Salaries of doctors and workers with higher education providing medical services in the Russian Federation

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Лосенкова С.О., Крикова А.В., Фаращук Н.Ф., Новиков В.Е., Козлов С.Н., Федосов Е.А., Лямец Л.Л. Цикловая методическая комиссия фармацевтических дисциплин на рубеже 100-летия СГМУ

HYSTORY OF MEDICINE

202 Losenkova S.O., Krikova A.V., Farashuk N.F., Novokov V.E., Kozlov S.N., Fedosov E.A., Lyamets L.L. Cycle methodological commission for pharmaceutical disciplines at the border of the 100th anniversary of SSMU

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

УДК 591.463.12:[577.114/115:579.842.11]

14.03.03 Патологическая физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2021.1.1

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРВИЧНЫХ СПЕРМАТОЦИТОВ СЕМЕННИКОВ КРЫС В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА *ESCHERICHIA COLI*

© Поплавская Е.А., Поплавский Д.Ю., Хильманович Е.Н.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, 230009, Гродно, ул. Горького, 80

Резюме

Цель. Изучение влияния бактериального липополисахарида *Escherichia coli*, введенного самцам крыс, на структуру и функции первичных сперматоцитов семенных канальцев семенников в отдаленном периоде после воздействия.

Методика. Самцам крыс вводили ЛПС *E. coli* в дозе 50 мкг/кг массы внутривентриально, однократно. Готовили парафиновые срезы, окрашивали гематоксилином и эозином, и галлоцианин-хромовыми квасцами по Эйнарсону. На криостатных срезах проводили гистохимические реакции по выявлению активности ферментов ЛДГ; НАДН₂ДГ, ГбФДГ и НАДФН₂ДГ. Изучение гистологических препаратов, их микрофотографирование, морфометрию и цитометрию проводили при разных увеличениях микроскопа Axioskop 2 plus (Zeiss, Германия), цифровой видеокамеры Leica DFC 320 (Leica Microsystems GmbH, Германия) и программы компьютерного анализа изображения ImageWarp (Bit Flow, США). Оценку достоверности изменения численных значений проводили с помощью непараметрической статистики с применением компьютерной программы Statistica 6.0 для Windows.

Результаты. В результате исследования установлено, что при введении ЛПС *E. coli* в отдаленном периоде после воздействия уменьшается количество сперматоцитов в канальцах семенников – на 14,73% ($p < 0,05$). В цитоплазме первичных сперматоцитов снижается активность НАДН₂ДГ на 19,53% ($p < 0,05$). При этом уровень активности НАДФН₂ДГ, ЛДГ и Г-6-Ф-ДГ, а также относительное количество РНП в цитоплазме исследуемых клеток практически не отличаются от таковых в контроле.

Заключение. Сделан вывод, что введение бактериального ЛПС *E. coli* в отдаленном периоде после воздействия вызывает структурные и функциональные изменения в первичных сперматоцитах извитых семенных канальцев семенников крыс, заключающиеся в снижении их количества, а также изменении уровня активности некоторых ферментов энергетического обмена в их цитоплазме, что свидетельствует о нарушении структуры клеток-предшественников сперматозоидов и их функций и может привести к нарушению процессов сперматогенеза, и, как следствие, функции органа.

Ключевые слова: семенник, бактериальный липополисахарид, первичные сперматоциты, сперматогенез

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF PRIMARY SPERMATOCYTES IN TESTIS OF RATS IN THE LONG-TERM PERIOD AFTER THE EXPOSURE TO LIPOPOLYSACCHARIDE *ESCHERICHIA COLI*

Poplavskaja E.A., Poplavskij D.Ju., Hilmanovich E.N.

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

Abstract

Objective To study the influence of the bacterial lipopolysaccharide *Escherichia coli*, administered to male rats, on the structure and functioning of primary spermatocytes of the seminiferous tubules of the testis in the long-term period after exposure.

Methods. Male rats were injected LPS *E. coli* at a dose of 50 µg/kg of mass intraperitoneally, once. Paraffin sections were prepared, stained with hematoxylin and eosin, and gallocyanin-chromic alum according to Einarsson. The histochemical reactions were carried out on the cryostat sections in order to reveal the activity of LDH enzymes, NADN₂DG, G6FDG and NADPH₂DG. Studies of histological specimens, their microphotography, morphometry and cytophotometry were carried out at different magnifications of the Axioskop 2 plus microscope (Zeiss, Germany), the Leica DFC 320 digital camera (Leica Microsystems GmbH, Germany) and the ImageWarp image analysis software (Bit Flow, USA). Evaluation of the reliability of changes in numerical values was carried out using nonparametric statistics using the computer program Statistica 6.0 for Windows.

Results. As the result of the study, it was found that the introduction of bacterial *E. coli* LPS to male rats in the long-term period after exposure leads to the following structural and functional changes in the convoluted seminiferous tubules of the rat testes: a significant decrease in the number of spermatogenic epithelial cells, in particular, primary spermatocytes, by 14.73% ($p < 0.05$), as well as a significant decrease in the activity in the cytoplasm of the studied cells NADH₂DG, by 19,53 % ($p < 0.05$). At the same time, the level of NADPH₂DG, LDH, and G6FDG activity, as well as the relative amount of RNP in the cytoplasm of primary spermatocytes, do not differ from those in the control.

Conclusions. It was concluded that the injection of bacterial LPS of *E. coli* in the long-term period after exposure causes structural and functional changes in the cells of the spermatogenic epithelium of convoluted seminiferous tubules of testicles of rats, in particular, in primary spermatocytes, which is reflected in the reduction of their quantity, changes in the level of activity of some enzymes of energy metabolism in their cytoplasm, and may indicate changes to the structure of the precursor cells of sperm and their functions, lead to disruption of spermatogenesis and, consequently, the function of the organ as a whole.

Keywords: testis, bacterial lipopolysaccharide, primary spermatocytes, spermatogenesis

Введение

За последнее время нарушение репродуктивной функции у мужчин приобрело особую медицинскую и социальную значимость. Известно, что нарушения в женском организме являются причиной невозможности иметь детей только в 40% случаев, в остальных имеют место либо изменения со стороны мужской половой сферы, либо сочетанная патология [2]. Интерес к мужской репродуктивной функции вызван появлением большого количества сообщений об увеличении случаев заболеваний мужской половой системы, о снижении количественных и качественных характеристик спермы, а также о значении мужской патологии в формировании бесплодия в браке. Демографические показатели во многих странах мира свидетельствуют об увеличении числа мужчин с нарушенной фертильностью, составляющей в среднем 30-50% от всех причин бесплодия браков [1, 5, 10].

Состояние, которое является следствием ряда заболеваний и патологических воздействий на репродуктивную систему мужчины – есть мужское бесплодие [5]. В настоящее время во всем мире прослеживается тенденция к снижению активности сперматогенной функции у мужчин, что отражает возрастающее воздействие на организм человека ряда факторов [6]. Причины этого состояния и структура до сих пор излагаются нечётко и противоречиво, несмотря на уже изученный внушительный перечень факторов, нарушающих сперматогенез. Нередки ситуации, когда идентифицировать конкретный специфический этиологический фактор нарушения фертильности не удается. Причина изменений параметров эякулята с изменением количества, подвижности и морфологии сперматозоидов в большинстве случаев остается неизвестной ввиду полиэтиологической природы заболевания и многофакторности патогенетических механизмов его развития.

Актуальность изучения специфичности действия различных неблагоприятных факторов на сперматогенез продиктована и тем, что до сих пор нет четких разграничений между степенью угнетения сперматогенеза под влиянием какого-либо фактора. Более того, нет единой модели угнетения мужской репродуктивной функции, объясняющей включение различных составляющих репродуктивного аппарата в зависимости от направленности и степени действия неблагоприятного фактора [7]. Несмотря на многочисленные научные исследования последних лет, которые позволили нам погрузиться в проблему настолько глубоко, что мы стали говорить о качестве ДНК сперматозоидов, различных эпигенетических механизмах регуляции сперматогенеза, а также о других возможных факторах, которые могут оказывать влияние на

данный процесс, мы все еще далеки от понимания истинных причин мужского бесплодия в каждом конкретном случае [3, 12].

Сперматогенез – одним из наиболее динамичных процессов в организме, что делает его крайне чувствительным к действию повреждающих агентов, включая и липополисахариды грамотрицательных микроорганизмов [9]. Бактериальные липополисахариды (ЛПС) являются постоянным структурным компонентом клеточных мембран грамотрицательных бактерий, интерес к которым обусловлен не только их уникальной структурой и весьма широким разнообразием вызываемых эффектов, но и тем, что организм человека постоянно контактирует с достаточно большим количеством этого токсина, обеспечивая поддержание гомеостаза, адаптацию организма к стрессовым воздействиям, способствуя предотвращению проникновения потенциально патогенной флоры в кровоток, стимулируя иммунитет и неспецифическую резистентность организма, при этом, обладая выраженным токсическим эффектом [4, 8]. Наиболее подвержены воздействиям различных факторов клетки сперматогенного эпителия в профазе первого мейотического деления из-за большой продолжительности фазы и уникальности происходящих при этом процессов. В связи с вышеизложенным, представляет интерес исследование влияния бактериальных липополисахаридов грамотрицательных микроорганизмов на клетки сперматогенного эпителия семенных канальцев семенников.

Целью работы явилось изучение влияния бактериального липополисахарида *Escherichia coli* (*E. coli*), введенного самцам крыс, на структуру и функции первичных сперматоцитов семенных канальцев семенников крыс в отдаленном периоде после воздействия.

Методика

Объектом исследования являлись половозрелые самцы беспородных белых крыс. В качестве агента воздействия использовался бактериальный липополисахарид *Escherichia coli* серотип 0111:B4, производство фирмы «Sigma», США. В эксперименте было использовано 12 самцов беспородных белых крыс. Масса самцов составляла 200 ± 30 г. Все животные содержались в стандартных условиях вивария с соблюдением требований, изложенных в Хельсинской декларации о гуманном обращении с животными. Из самцов были сформированы опытная и контрольная группы.

Самцам опытной группы вводили ЛПС *E. coli* в дозе 50 мкг/кг массы внутривенно, однократно. Самцам контрольной группы – физиологический раствор в эквивалентном количестве. На 50-е сут. после воздействия ЛПС, самцов экспериментальных групп усыпляли парами эфира с последующей декапитацией. Животных вскрывали и выделяли семенники. Одну часть семенника фиксировали в жидкости Карнуа, проводили через спирты возрастающей концентрации, смесь спирта и ксилола, чистый ксилол и заключали в парафин. Готовили парафиновые срезы толщиной 5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, и галлоцианин-хромовыми квасцами по Эйнарсону на выявление рибонуклеопротеидов (РНП).

На окрашенных гематоксилином и эозином гистологических препаратах определяли среднее количество сперматоцитов на срезе извитого канальца семенника (на 20-ти срезах канальцев). На окрашенных галлоцианин-хромовыми квасцами по Эйнарсону препаратах – относительное содержание РНП в цитоплазме клеток. Вторую часть семенника, сразу после взятия, замораживали в жидком азоте. Из замороженного кусочка семенника готовили криостатные срезы толщиной 10 мкм в микротоме-криостате Microm HM 525 при температуре минус 25°C . На криостатных срезах проводили гистохимические реакции по выявлению активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – маркера анаэробного гликолиза; НАДН₂-дегидрогеназы (НАДН₂ДГ) – показателя активности митохондриальных процессов; глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ) – маркера пентозофосфатного шунта и НАДФН₂-дегидрогеназы (НАДФН₂ДГ) – показателя обеспеченности синтетических процессов. Все гистохимические исследования сопровождались безсубстратными контролями. Количественную оценку активности НАДН₂-ДГ, НАДФН₂-ДГ, ЛДГ, Г-6-Ф-ДГ и относительного содержания РНП проводили, определяя оптическую плотность полученного осадка хромогена в цитоплазме первичных сперматоцитов на максимуме поглощения окрашенных продуктов реакций.

Активность ферментов и содержание вещества выражали в единицах оптической плотности. В каждой экспериментальной группе оценивали не менее 100 клеток. Изучение гистологических препаратов, их микрофотографирование, морфометрию и цитофотометрию 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).

Оценку достоверности изменения численных значений проводили с помощью непараметрической статистики с применением компьютерной программы Statistica 6.0 для Windows. Сравнение групп по одному признаку проводили с помощью критерия Манна-Уитни для независимых выборок (Mann-Whitney U-test). Различие между показателями считали статистически достоверными, если вероятность ошибочной оценки не превышала 5% ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

Сперматозоиды – крупные, округлой или овальной формы, несколько удалены от базальной мембраны извитого семенного канальца, образуя несколько ярусов. В их ядрах хорошо выражен рисунок гетерохроматина. Количественный анализ сперматозоидов на срезе канальца показал, что у самцов, получавших ЛПС *E. coli*, на 50-е сут. после воздействия происходит статистически достоверное – на 14,73% ($Z=2,19$, $p=0,02$) – снижение среднего количества сперматозоидов по сравнению с таковым в контроле (табл., рис. 1).

Таблица. Количество сперматозоидов в канальце, показатели рибонуклеопротеидов и уровня активности ферментов в цитоплазме первичных сперматозоидов у самцов крыс контрольной и опытной групп (Me (IQR))

Исследуемые показатели	Контроль	Опыт
Количество первичных сперматозоидов в канальце	40,52 (39,67; 41,28)	34,55*↓ (32,94; 38,91)
Количество РНП в цитоплазме первичных сперматозоидов (ед. опт.пл.)	0,224 (0,216; 0,265)	0,229 (0,190; 0,243)
Активность НАДН ₂ -ДГ в цитоплазме первичных сперматозоидов (ед. опт.пл.)	0,128 (0,121; 0,128)	0,103*↓ (0,092; 0,109)
Активность НАДФН ₂ ДГ в цитоплазме первичных сперматозоидов (ед. опт.пл.)	0,138 (0,126; 0,158)	0,127 (0,119; 0,145)
Активность ЛДГ в цитоплазме первичных сперматозоидов (ед. опт.пл.)	0,147 (0,146; 0,173)	0,170 (0,136; 0,177)
Активность Г-6-Ф-ДГ в цитоплазме первичных сперматозоидов (ед. опт.пл.)	0,079 (0,058; 0,096)	0,067 (0,064; 0,086)

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с контролем

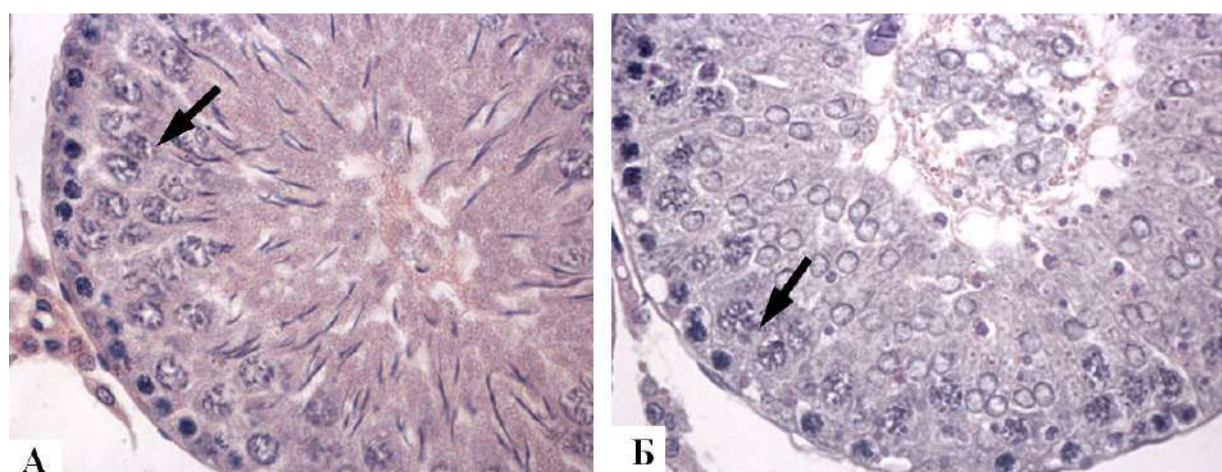


Рис. 1. Количество сперматозоидов в канальце у контрольных крыс (А) и у крыс на 50-е сут. после однократного внутрибрюшинного введения липополисахарида *E. coli* (Б). Снижение количества сперматозоидов в канальце у опытных крыс. Окраска гематоксилином и эозином. Цифровая микрофотография. Ув. $\times 20$

Исследования показали, что при введении ЛПС *E. coli* самцам крыс на 50-е сут. после воздействия относительное количество РНП в цитоплазме первичных сперматоцитов практически не отличалось от такового в контроле (табл.).

В результате гистохимических исследований установлено, что в цитоплазме исследуемых клеток наблюдались следующие изменения активности ферментов: статистически достоверное снижение – на 19,53% ($Z=2,19$, $p=0,02$) – уровня активности НАДН₂-ДГ по сравнению с таковым в контроле (табл., рис. 2); уровень активности НАДФН₂ДГ и Г-6-Ф-ДГ был незначительно снижен, при этом статистически достоверных различий не регистрировалось, а уровень активности ЛДГ – незначительно повышен – показатели по сравнению с контрольными статистически не достоверны (табл.).

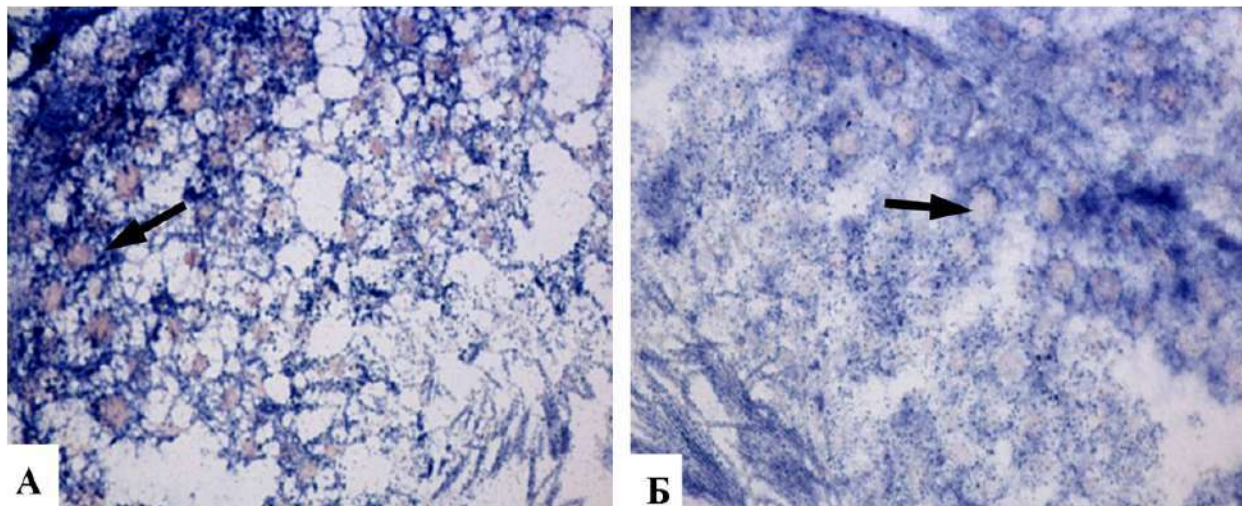


Рис. 2. Активность НАДН₂-ДГ в цитоплазме первичных сперматоцитов самцов крыс в контрольной группе (А) и на 50-е сут. после однократного внутрив брюшинного введения липополисахарида *E. coli* (Б). Снижение уровня активности фермента у крыс в опытной группе. Тетразолиевый метод по Lojda. Цифровая микрофотография. Ув. $\times 40$

Результаты проведенного исследования семенников крыс позволили оценить изменения, происходящие в изучаемом органе в ответ на воздействие бактериального липополисахарида *E. coli*. В процессе исследования установлено, что введение бактериального ЛПС *E. coli* в дозе 50 мкг/кг массы внутрив брюшинно, однократно самцам крыс на протяжении длительного периода после воздействия вызывает структурно-функциональные изменения в извитых семенных канальцах семенников крыс экспериментальных животных. Значительно уменьшается количество первичных сперматоцитов, на 14,73% ($p<0,05$), а также наблюдаются изменения количества рибонуклеопротеидов и уровня активности ферментов энергетического обмена в цитоплазме исследуемых клеток. Количество рибонуклеопротеидов в цитоплазме первичных сперматоцитов незначительно увеличивается (на 2,23%), а уровень активности ферментов снижается: НАДН₂ДГ, НАДФН₂ДГ и Г-6-Ф-ДГ на 19,53% ($p<0,05$), 7,97% и 15,18% соответственно, при этом уровень активности ЛДГ повышается и составляет 15,64% по сравнению с таковым в контроле.

Изменение активности вышеперечисленных ферментов связано напрямую или косвенно с процессами окислительного стресса, который может быть вызван введением липополисахарида [11]. При окислительном стрессе выделяются активные формы кислорода (перекись водорода, гидроксильный радикал). В частности, гидроксильный радикал (OH^\bullet) обладает наибольшей цитотоксичностью среди активных форм кислорода. Снижение активности НАДФН₂ДГ свидетельствует об уменьшении выработки НАДФН₂, который используется для восстановления активности антиоксидантов (глутатиона, аскорбиновой кислоты и витамина Е). В свою очередь снижение выработки НАДФН₂ подтверждается также уменьшением уровня активности Г6ФДГ, ключевого фермента пентозофосфатного шунта. Известно, что пентозофосфатный шунт является одним из основных поставщиков восстановленной формы НАДФ в организме. Снижение активности НАДН₂ДГ – первого фермента электрон-транспортной цепи – свидетельствует об

ослаблении окисления в дыхательной цепи митохондрий НАД-зависимых субстратов с получением АТФ.

Известно, что важную роль в обеспечении процессов сперматогенеза играют интерстициальные эндокриноциты, синтезирующие тестостерон, и сустентоциты, обеспечивающие развитие клеток сперматогенного эпителия извитых семенных канальцев семенника [13], кроме того, установлено негативное влияние бактериальных ЛПС на структуру и функции вышеупомянутых клеток (уменьшение количества и площади их ядер, а также гибель клеток) [9]. Логично, что все изменения в семенниках опытных животных взаимосвязаны. Вышеуказанные изменения в клетках сперматогенного эпителия, в частности, первичных сперматоцитах, семенников крыс опытных животных, которые сопровождаются изменением их структуры и нарушениями метаболизма, свидетельствуют о напряженном функциональном состоянии исследуемых клеток, обеспечивающем адаптационные изменения и их относительную устойчивость в условиях воздействия ЛПС, что, несомненно, может вызвать замедление пролиферации и дифференцировки созревающих клеток, и, в конечном итоге, может привести к нарушению процесса образования мужских половых клеток.

Выводы

1. Введение бактериального ЛПС *E. coli* в дозе 50 мкг/кг массы внутривнутрибрюшинно, однократно самцам крыс вызывает структурные изменения в извитых семенных канальцах семенников крыс, которые выражаются в уменьшении количества первичных сперматоцитов.
2. Введение бактериального ЛПС *E. coli* приводит к перестройке метаболизма клеток сперматогенного эпителия семенников, в частности первичных сперматоцитов, заключающиеся в изменении уровня активности некоторых ферментов энергетического обмена в их цитоплазме.

Литература (references)

1. Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А. и др. Анализ уронефрологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики // Экспериментальная и клиническая урология. – 2010. – №1. – С. 4-11 [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Beshliev D.A. i dr. *Jeksperimental'najaiklinicheskajaurologija*. Experimental and clinical urology. – 2010. – N1. – P. 4-11. (in Russian)]
2. Артифексов С.Б., Рыжаков Д.И. Диагностика и лечение заболеваний половой сферы у мужчин. – Н. Новгород: НГМА, 2003. – 236 с. [Artifeksov S.B., Ryzhakov D.I. *Diagnostika i lechenie zabolevanij polovoj sfery u muzhchin*. Diagnosis and treatment of diseases of the genital area in men. – N. Novgorod: NGMA, 2003. – 236 p. (in Russian)]
3. Безруков Е.А., Прскура А.В. Влияние факторов окружающей среды и образа жизни на репродуктивный потенциал мужчины // Проблемы репродукции. – 2016. – №5. – С. 133-140 [Bezrukov E.A., Proskura A.V. *Problemy reprodukcii*. Reproduction problems. – 2016. – N5. – P. 133-140. (in Russian)]
4. Бондаренко В.М., Рябиченко Е.В., Веткова Л.Г. Молекулярные аспекты повреждающего действия бактериальных липополисахаридов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2004. – №3. – С. 98-105. [Bondarenko V.M., Rjabichenko E.V., Vetkova L.G. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i iimmunobiologii*. Journal microbiology, epidemiology and immunobiology. – 2004. – N3. – P. 98-105. (in Russian)]
5. Божедомов В.А. Мужской фактор бездетного брака – пути решения проблемы // Урология. 2016. – №1 (Приложение 1). С. 28-34 [Bozhedomov V.A. *Urologija*. Urology. – 2016. – N1(Suppl.1). – P. 28-34. (in Russian)]
6. Карпов Е.И., Ананьин А.М., Ананьин Б.А. О чем говорит спермограмма: Методические рекомендации. Рязань, 2015. – 22 с. [Karpov E.I., Ananin A.M., Ananin B.A. *Methodical recommendations*. – Ryazan, 2015 – 22 p. (in Russian)]
7. Логинов П.В. Репродуктивная функция мужчин, подверженных воздействию неблагоприятных факторов // Фундаментальные исследования. – 2015. – №2-27. – С. 6043-6049. [Loginov P.V. *Fundamental'nyeissledovaniya*. Basic research. – 2015. – N2-27. – P. 6043-6049. (in Russian)]
8. Никитин А.И. Факторы среды и репродуктивная система человека // Морфология. – 1998. – №6. – С. 7-16. [Nikitin A.I. *Morfologija*. Morphology. – 1998. – N6. – P. 7-16. (in Russian)]

9. Поплавская Е.А., Поплавский Д.Ю., Хильманович Е.Н. Структурные особенности семенников крыс при введении бактериального липополисахарда *Serratiamarcescens* в ранние сроки после воздействия // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – №4, Т.17. – С. 5-11. [Poplavskaya E.A., Poplavskij D.Yu., Hil'manovich E.N. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2018. – N4, T.17. – P. 5-11. (in Russian)]
10. Шевырин А.А. Современный взгляд на лечение нарушений мужской фертильной функции // РМЖ «Медицинское обозрение». – 2018. – №12. – С. 30-35. [Shevyrin A.A. *RMZh «Medicinskoe obozrenie»*. Russian Medical Journal "Medical Review". – 2018. – N12. – P. 30-35. (in Russian)]
11. Aly H.A., El-Beshbishy A., Banjar Z.M. Mitochondrial dysfunction induced impairment of spermatogenesis in LPS-treated rats: modulatory role of lycopene // *European Journal of Pharmacology*. – 2012. – V.677, N1-3. – P. 31-38.
12. Benchaib M., Brau N.V., Lornage J. et al. Sperm DNA fragmentation decreases the pregnancy rate in assisted reproductive technique // *Human Reproduction*. – 2003. – V.18, N5. – P. 1023-1028.
13. Johnson L., Thompson D.L.Jr., Varner D.D. Role of Sertoli cell number and function on regulation of spermatogenesis // *Animal Reproduction Science*. – 2008. – V.105, N1/2. – P. 23-51.

Информация об авторах

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

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

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 613.731: 615.322

14.03.03 Патологическая физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2021.1.2

ACTOPROTECTIVE ACTIVITY OF THE KATEKHIN HYDRATE FLAVONOID ON THE BACKGROUND OF ANIMAL PHYSICAL OVERLOADS© **Voronkov A.V.¹, Gerashchenko A.D.¹, Lysenko T.A.¹, Shabanova N.B.¹,
Voronkova M.P.²**¹*Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute-branch of Volgograd State Medical University, 11, Kalilina Av., 357532, Pyatigorsk, Russia*²*Volgograd State Medical University, pl. Fallen Fighters, 1, 400131, Volgograd, Russia**Abstract***Objective.** To study the actoprotective activity of the flavonoid catechin hydrate against the background of physical overload of animals.**Methods.** The experiment was conducted on 60 male mice (weight 20-25 g.) divided into six equal experimental groups (n=10). Analyte-the substance catechin hydrate (100 mg/kg), the drugs comparison – Metaprot (25 mg/kg), Hypoxen (150 mg/kg) and Mexidol (50 mg/kg). Physical activity was reproduced on the model of running animals on the treadmill for 5 days. The studied substance and drugs of comparison were administered intragastric for 30 minutes until a reproducible load. On the 6th day were evaluated antioxidant activity, by sampling the skeletal muscles of animals (chloralhydrate anesthesia-350mg/kg).**Results.** When studying the actoprotective activity of the substance catechin hydrate, it was found that the course administration leads to an increase in physical endurance of animals. At the same time, there is a removal of oxidative stress, which is reflected in the reduction of Pro-oxidants, and an increase in antioxidant activity.**Conclusions.** In the course of the study, it was found that the studied substance catechin hydrate exhibits actoprotective activity, while not inferior in activity to the true actoprotector Metaprot.**Keywords:** actoprotector, catechin hydrate, physical overload, flavonoids, antioxidant activity**АКТОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ ФЛАВОНоиДА КАТЕХИН ГИДРАТА НА ФОНЕ ФИЗИЧЕСКИХ ПЕРЕГРУЗОК ЖИВОТНЫХ****Воронков А.В.¹, Геращенко А.Д.¹, Лысенко Т.А.¹, Шабанова Н.Б.¹, Воронкова М.П.²**¹*Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. 357532, Россия, Пятигорск, пр. Калинина, 11*²*Волгоградский государственный медицинский университет, Россия, 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1**Abstract***Цель.** Изучить актопротекторную активность флавоноида катехин гидрата на фоне физических перегрузок животных.**Методика.** Эксперимент проведен на 60 мышах-самцах (масса 20-25 гр.), разделенных на шесть равных экспериментальных групп (n=10). Исследуемое вещество-субстанция катехин гидрата (100 мг/кг), препараты сравнения – Метапрот (25 мг/кг), Гипоксен (150 мг/кг) и Мексидол (100 мг/кг). Физические нагрузки воспроизводили на модели бега животных на тредбане в течение 5 дней. Исследуемую субстанцию и препараты сравнения вводили интрагастрально за 30 мин. до воспроизводимой нагрузки. На 6-е сутки оценивали антиоксидантную активность, путем забора скелетной мышцы животных (хлорагидратный наркоз – 350 мг/кг).**Результаты.** При изучении актопротекторной активности субстанции катехин гидрат было установлено, что курсовое введение приводит к повышению физической выносливости животных. При этом, наблюдается устранение явления окислительного стресса, что нашло свое отражение в снижении прооксидантов, и повышение антиоксидантной активности.**Заключение.** В ходе проведенного исследования было установлено, что катехин гидрат проявляет актопротекторную активность, при этом данная субстанция не уступала по активности Метапроту.

Ключевые слова: актопротектор, катехин гидрат, физические перегрузки, флавоноиды, антиоксидантная активность

Introduction

The modern rhythm of life dictates its own conditions, while directly affecting both professional and daily activities [1, 5, 7, 15]. These factors include almost any exogenous effect (noise, vibration, ionizing radiation, stressors) that provoke the development of certain negative shifts in homeostasis [13]. Today, the diagnosis of psycho-physical dysfunction (fatigue) is a global problem [12]. Recent studies by the WHO show that the proportion of chronic diseases associated with fatigue is 76.6% [18]. In modern highly urbanized society, a person is constantly exposed to the influence of these factors, which cause the development of new diseases, the transition of existing pathologies to an exacerbation phase, ultimately worsening the quality of life of the population.

There is no doubt that to ensure the proper living standard, a modern person must resort to various kinds of "corrective" measures aimed at limiting the action of the damaging factor, the progression of an acute pathological process and its transfer to the phase of convalescence [11].

In this regard, the problem of increasing the body's defenses, as well as increasing its physical and mental performance with the help of pharmacological agents belonging to the actoprotectors group, becomes urgent [6]. However, despite the promising use of this class of drugs, the only representative is Metaprot, which is currently deprived of registration for use in the Russian Federation [17]. It should be said that a promising direction is the study of plant objects that have a sufficiently high therapeutic efficacy and safety of use [14, 16]. Thus, it makes sense to search for substances – actoprotectors, mainly of natural origin.

The aim of the study was to study the actoprotective activity of the flavonoid catechin hydrate against the background of physical overload in animals.

Methods

The experiment was carried out on 60 outbred male mice weighing 20-25 g. Animals were randomized according to running time and weight, and then divided into two equal groups of 10 mice each. The first group - the group of positive control animals (PC), the second experimental group (the group without pharmacological correction - the negative control group (NC)), received 0.9% sodium chloride solution, the third group (n = 10), received the investigated substance catechin hydrate at a dosage of 100 mg / kg [2]. Comparison drugs were Metaprot (25 mg/kg) [9], Mexidol (100 mg/kg) [1] and Hypoxen (150 mg/kg) [8]. The studied substances were injected into the animals intragastrically one hour before testing the animals on the treadmill.

After repeated physical activity, pro/antioxidant activity was assessed. Determination of the content of malondialdehyde (MDA), diene conjugates (DC), superoxide dismutase (SOD), catalase, and glutathione peroxidase (HP) was carried out in a muscle tissue homogenate by spectrophotometric method.

Determined indicators. In order to assess the actoprotective activity of the studied substance, the following indicators were assessed: the running time of the animals (test «Running on a tedbane»). In the post-nuclear fraction of muscle tissue, the content of diene conjugates (DC), TBA-active products was assessed in terms of malondialdehyde (MDA), and the activity of endogenous antioxidant defense enzymes: SOD, catalase, and HP was determined.

The data obtained were processed using the STATISTICA 6.0 software package (StatSoft, Inc., USA, for the Windows operating system) and Microsoft Excel 2010. The mean value and its standard error ($M \pm m$) were determined. The distribution normality was assessed by the Shapiro-Wilk test. Parametric Student's t-test was used for normal distribution of data. In the case of an abnormal distribution, statistical processing was performed using the Mann-Whitney U-test. At a significance level of more than 95% ($p < 0.05$), the differences were considered significant [3].

Research results and discussion

A group of positive control mice were subjected to physical activity (FN) in groups of n=3, n = 3 and n=4 animals daily. Throughout the experiment, the running duration of the animals remained practically

unchanged. By the end of the study, no statistically significant differences were found between the initial running duration and the 5th final day.

According to the results of the study, it was found that the endurance of the animals of the negative control group, after five days, was lower (Fig. 1). At the same time, the minimum working time of the mice was recorded on the fifth day of the experiment, and amounted to 74.4 ± 8.79 sec, which was significantly lower than the initial running time of the animals of this group by 40.1% ($p < 0.05$).

The use of the catechin hydrate substance increased the running time of the animals during the five days of the experiment. A linear increase in animal endurance was noted, without sudden jumps and falls. The peak endurance of mice fell on the 5th day, which was by 122.3% higher ($p < 0.05$) relative to the initial (first day) day of the experiment in this group, and by 289.4% higher ($p < 0.05$) regarding the fifth day of the experiment of the group of mice NK. It should also be said that the peak endurance of the animals receiving catechin hydrate was by 109.3% higher ($p < 0.05$) on the peak day (day 3) of the negative control group.

Similar changes in increased performance were observed when using the reference drug Metaprot. Positive dynamics was observed from the first day of Metaprot administration to animals, as evidenced by the fact that already on the second day of the experiment, the running duration of the animals was by 90.2% higher than the initial indicators of this group ($p < 0.05$). At the same time, the peak of working capacity was observed on the 5th day of the experiment, which was by 212.8% higher ($p < 0.05$) than the initial indicators of this group of mice, and by 213.2% higher ($p < 0.05$) (Fig. 1).

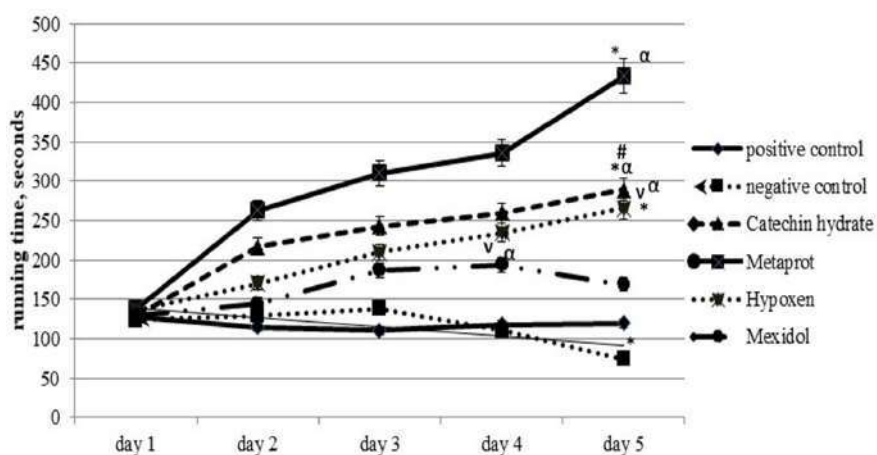


Fig. 1. Changes in the running time of male mice against the background of the study substance and comparison drugs on the «treadmill running» model.

* – Statistically significant relative to the initial day of running in this group (Student's t-test, ($p < 0.05$)); # – statistically significant relative to the final running day of the NK group (Student's t-test, ($p < 0.05$)); α – statistically significant relative to the peak running day of the NK group (Student's t-test, ($p < 0.05$)); v – statistically significant relative to the peak day of the group receiving Metaprot (Student's t-test, ($p < 0.05$))

Against the background of the introduction of comparison drugs Mexidol and Hypoxen to the animals, changes similar to the previously described substances were observed. So, physical performance was higher, the peak of activity was recorded on the 5th day (the group receiving Hypoxen) and on the 4th day of the experiment (the group receiving Mexidol). It was found that the peak endurance in the group receiving Hypoxen and Mexidol was higher by 94.4% ($p < 0.05$) and 50.3% ($p < 0.05$), respectively, relative to the initial data of the groups. The indicator of maximum performance in the groups receiving the comparison drugs Hypoxen and Mexidol was higher than that of the NK group by 92% ($p < 0.05$) and 40.2% ($p < 0.05$), respectively.

There were no statistically significant differences in the «endurance» indicator of the peak day of the experiment between the groups receiving the catechin hydrate substance and the groups receiving Hypoxen and Mexidol. However, the comparison drugs considered above (Hypoxen and Mexidol) are inferior in physical activity to the group of mice treated with Metaprot, as evidenced by the decrease in working capacity recorded on the peak day by 38.7% ($p < 0.05$) and 55.2% ($p < 0.05$), respectively (Fig. 1).

During intense physical exertion, maintaining the prooxidant-antioxidant balance is decisive in the development of compensatory processes in the body.

Psycho-physical activity of animals in the negative control group leads to an increase in the concentration of formation of TBA-active products by 260.7% ($p<0.05$) and 43.2% ($p<0.05$), respectively, in comparison with the positive group of animals (Fig. 2).

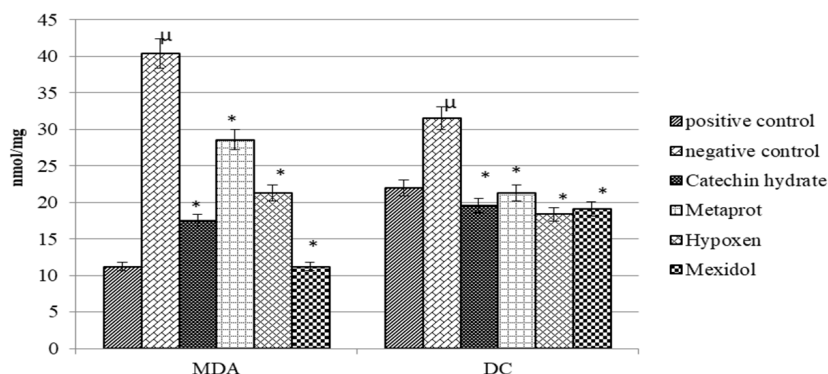


Fig. 2. The influence of the studied substance and comparison drugs on the level of MDA and DC in the muscle tissue of mice against the background of physical and psycho-emotional overloads.

μ – Statistically significant relative to the group of positive control mice $p<0.05$ (Mann-Whitney U-test); * – statistically significant relative to the group of NC mice $p<0.05$ (Mann-Whitney U-test)

At the same time, in this group of animals (NC), the activity of the antioxidant defense of the body significantly decreased, which is reflected in a decrease in the concentration of SOD, catalase and HP: by 43.7% ($p<0.05$), 42.9% ($p<0.05$), 30.4% ($p<0.05$), relative to the positive control group of mice (Fig. 3, 4). Most likely, such changes in the balance of pro / antioxidants in the direction of excessive production of the former may indicate the development of the phenomenon of oxidative stress, which is consistent with the literature [4].

Daily use of the substance catechin hydrate, against the background of physical overload, leads to a noticeable decrease in peroxidation, thereby statistically significantly reducing the formation of TBA-active products (MDA) by 56.7% ($p<0.05$) and DC by 37.8% ($p<0.05$), in comparison with the group of animals without pharmacological correction (NC).

The «defense» system was noted in an increase in the concentration of superoxide dismutase: 69.3% ($p<0.05$), glutathione peroxidase by 88.8% ($p<0.05$) and catalase by 163.2% ($p<0.05$), respectively, relative to the group of NK mice.

At the same time, there were no statistically significant differences between the groups of mice receiving the substance catechin hydrate and the groups of mice receiving reference drugs in terms of the «MDA level» and «DC level» indicators.

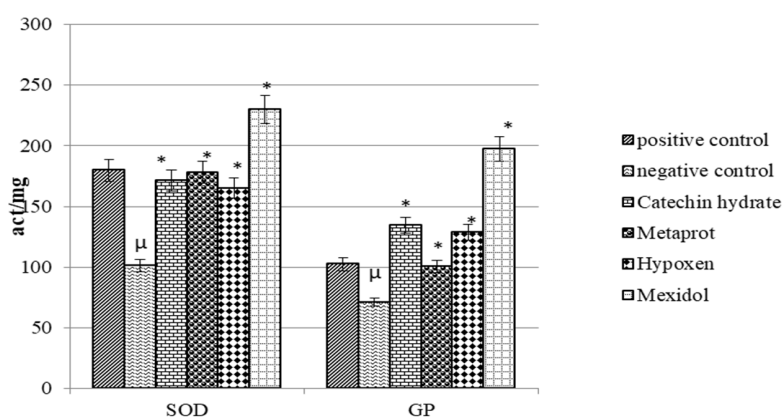


Fig. 3. The effect of the test substance and comparison drugs on the level of SOD and HP in the muscle tissue of mice against the background of physical and psycho-emotional overloads.

μ – Statistically significant relative to the group of positive control mice $p<0.05$ (Mann-Whitney U-test); * – statistically significant relative to the group of mice of the NK group $p<0.05$ (Mann-Whitney U-test)

In the group of mice treated with Metaprot, relative to animals that did not undergo pharmacological correction (NC), there was a significant decrease in the concentration of TBA-active products and DC by

29.2% ($p < 0.05$), and 37.8% ($p < 0.05$) (Fig. 2). The activity of AOD enzymes, on the contrary, was higher: SOD - 76.1% ($p < 0.05$), catalase by 114.5% ($p < 0.05$), GP - 40.8% ($p < 0.05$).

Against the background of the introduction of the drug Hypoxen to experimental animals, an increase in the activity of antioxidant protection was observed, which was reflected in a significant increase in SOD, catalase and HP, respectively, by 63.2% ($p < 0.05$), 142.1% ($p < 0.05$), 80.4% ($p < 0.05$), in relation to the NK group. In turn, while reducing the level of MDA and DC by 47.3% ($p < 0.05$) and 41.6% ($p < 0.05$), respectively, in comparison with the group of NC mice.

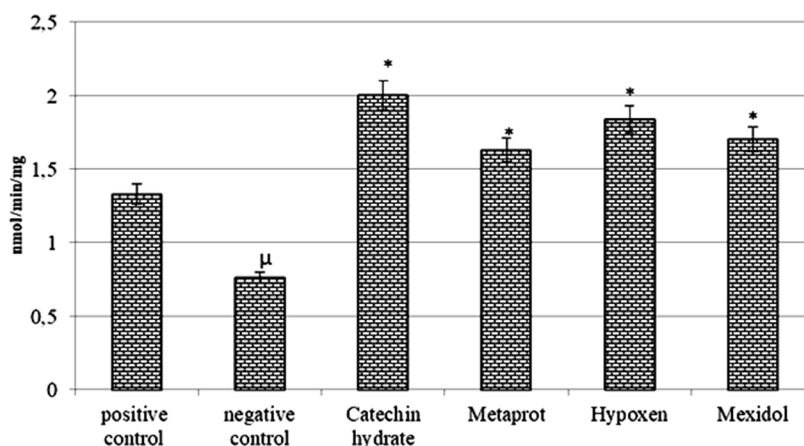


Fig. 4. The effect of the test substance and comparison drugs on the level of catalase in the muscle tissue of mice against the background of physical and psycho-emotional overloads.

μ – Statistically significant relative to the group of positive control mice $p < 0.05$ (Mann-Whitney U-test); * – statistically significant relative to the group of mice of the NK group $p < 0.05$ (Mann-Whitney U-test)

The course use of Mexidol made it possible to correct the disturbance in the «pro / antioxidants» system that arose against the background of daily physical exertion. As a result of the experiment, it was found that the reference drug Mexidol had a positive effect on the state of endogenous enzymes AOD (SOD, catalase, GP), while increasing their content in relation to the group of negative control animals by 127.4% ($p < 0.05$), 123.7% ($p < 0.05$) and 176.9% ($p < 0.05$), respectively. Compared with the NK group in animals treated with Mexidol, against the background of daily physical activity, there was a decrease in the concentration of malondialdehyde by 72.3% ($p < 0.05$) and diene conjugates by 39.4% ($p < 0.05$).

Conclusion

Thus, repeated preventive use of the substance catechin hydrate at a dosage of 100 mg / kg showed that its administration helps to prevent muscle fatigue, which is accompanied by an increase in the physical endurance of mice. At the same time, this substance is able to eliminate the imbalance between pro / and antioxidants, increasing the activity of the latter.

It can be assumed that this substance has not only actoprotective, but also antioxidant activities and is of great interest for further research in certain fields of medicine.

References (литература)

1. Voronina T.A. Comparative study of the effect of Mexidol and Mildronate on physical performance in an experiment // Journal of Neurology and Psychiatry. SS Korsakova. – 2017. – V. 117, N 4. – P. 71-74. (in Russian)
2. Voronkov A.V., Abaev V.T., Oganessian E.T., Pozdnyakov D.I. Study of the effect of the substance ATACL on the physical and mental state of animals under prolonged debilitating loads // Modern problems of science and education. – 2015. – N3. URL: <http://scienceeducation.ru/ru/article/view?id=20331> (in Russian)]
3. Glanc S. Biomedical statistics. – M.: Praktika. – 1999. – P. 459. (in Russian)]

4. Kalinkin L. A., Stacenko E.A., Ponomareva A.G., Morozov V.N. et al. Oxidative stress during physical training: methods of diagnostics and correction of the antioxidant status // Bulletin of sports science. – 2014. – N1. – P. 31-35. (in Russian)]
5. Kupko E.N, Gusova B.A, Molchanov M.V, Semuhin A.N. Analysis of pharmacological approaches to improving the physical performance of rescuers in emergency situations // Pharmacy and Pharmacology. – 2014. – V.7, N6. – P. 88-91. (in Russian)]
6. Malahov V.A., Romeshvili E.S. Actoprotectors // News of medicine and pharmacy. – 2011. – N1. – P. 39-42. (in Russian)]
7. Musina S.V., Egorycheva E.V., Tatarnikov M.K. Physical and mental performance of students and the influence of various factors on it // News of Volgograd State Technical University. Series: New Educational Systems and Teaching Technologies at the University. – 2008. – N5. – P. 148-150. (in Russian)]
8. Stratienko E. N., Katunina N. P., Petuhova N. F., Romashchenko S. V. Study of antihypoxic activity of new compounds of vinylimidazole derivatives // Kuban Scientific Medical Bulletin. – 2009. – N8. – P. 79-80. (in Russian)]
9. Troshina M.V., Ivanova T.G., Lyutyj R.Yu. et al. Investigation of the effect of new derivatives of heterocyclic compounds and amino acids on the physical performance of animals under normal conditions // Scientific statements. Series Medicine. Pharmacy. – 2015. – V.201, N4 (29). – P. 176-179. (in Russian)]
10. Baron D.A, Martin D.M, Abol Magd S. Doping in sports and its spread to at-risk populations: an international review // World Psychiatry. – 2007. – N6. – P. 118-23.
11. Campeau S., Liberzon I., Morilak D., Ressler K. Stress modulation of cognitive and affective processes // Stress (Amsterdam, Netherlands). – 2011. – N14(5). – P. 503-519. DOI:10.3109/10253890.2011.596864.
12. Enoka R.M, Duchateau J. Translating Fatigue to Human Performance // Medicine and science in sports and exercise. – 2016. – V.11, N48. – P. 2228-2238. DOI:10.1249/MSS.0000000000000929.
13. Ferguson A, Penney R, Solo-Gabriele H. A review of the field on children’s exposure to environmental contaminants: a risk assessment approach. Tchounwou PB, ed. International journal of environmental research and public health. – 2017. – V.14, N3. – P. 265. DOI:10.3390/ijerph14030265.
14. Hamre H.J, Witt C.M, Glockmann A, Tröger W, et al. Use and safety of anthroposophic medications in chronic disease: a 2-year prospective analysis // Drug Safety. – 2006. – V.12, N29. – P. 1173-1189.
15. Ouellet J., Boisvert L., Fischer L. Patients presenting to an outpatient sport medicine clinic with concussion [Cas de commotion en Clinique externe de médecine du sport] // Retrospective observational analysis. Can Fam Physician. – 2016. – V.6, N 62. – P. 340-345.
16. Süsskind M., Thürmann P.A, Lüke C, et al. Adverse Drug Reactions in a Complementary Medicine Hospital: A Prospective, Intensified Surveillance Study. // Evidence-based Complementary and Alternative Medicine : eCAM. – 2012. – P. 320760. DOI:10.1155/2012/320760.
17. Tang L. China’s regional inequity in pharmacist’s drug safety practice // International Journal for Equity in Health. – 2012. – N11. – P. 38. DOI:10.1186/1475-9276-11-38.
18. Vos T, Flaxman A.D, Naghavi M., Lozano R., et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. – 2012. – V.380. – P. 2163-2196. DOI:10.1016/S0140-6736(12)61729-2.

Information about authors

Voronkov Andrey Vladislavovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the Medical College of Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: prohor.77@mail.ru

Gerashchenko Anastasia Dmitrievna – Ph.D., senior lecturer of the Department of Pharmacology with a course of clinical pharmacology, PMFI-branch of the Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: anastasia_gerashchenko@mail.ru

Lysenko Tatyana Aleksandrovna – Ph.D., Associate Professor of the Department of Pharmacology with a Course of Clinical Pharmacology, PMFI-branch of the Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: Lisenko_1956@mail.ru

Shabanova Natalya Borisovna – Ph.D., Senior Lecturer of the Department of Pharmacology with a course of clinical pharmacology, PMFI-branch of the Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: vahlushina@mail.ru

Voronkova Maria Pavlovna – Doctor of Biological Sciences, Professor of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: prohor.77@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 614.275+615.065-072+616.095

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2021.1.3

ЭКСПЕРТНАЯ ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ НЕКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ© Таубэ А.А.^{1,2}, Романов Б.К.¹¹Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Россия, 127051, Москва, Петровский б-р, 8, стр. 2²Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет, Россия, 197376, Санкт-Петербург, профессора Попова ул., 14, лит. А*Резюме*

Цель. Провести анализ методологического подхода к принятию решения экспертом при оценке результатов ДИ в составе регистрационного досье нового лекарственного средства и обосновании клинических исследований.

Методика. Был проведен структурно-функциональный и контент-анализ нормативных документов, рекомендаций основных российских, международных и зарубежных регуляторных организаций, а также научных статей, результатов оригинальных исследований и профессиональных сайтов. Предложена методологическая основа алгоритма для эксперта регуляторного органа.

Результаты. Проанализирована роль животных моделей в получении прогностических критериев для оценки возникновения нежелательных реакций у человека. Структурированы неклинические биомаркеры и выделены перспективные для совершенствования проведения неклинических исследований для обоснования проведения клинических исследований. Предложен алгоритм для создания системы поддержки принятия решения экспертом регуляторного органа.

Заключение. Актуальным является поиск объективных критериев для трансформации неклинических данных в клинические. Современные научные достижения позволяют сверять результаты неклинических исследований с результатами клинических исследований. В последние годы стала возможной деятельность по созданию и анализу базы данных о соответствии маркеров у животных для людей. Создание базы данных позволит оценивать прогностические способности животной модели для обеспечения безопасности людей. Недостаточно изучены нежелательные реакции животных, связанные с иммуногенностью лекарственных средств. В тоже время возможность сравнивать относительную иммуногенность у приматов и у людей низкая. Данное направление является актуальным и перспективным для исследований. Научная интерпретация нежелательных явлений и их влияние на общий риск применения лекарственных препаратов по сравнению с пользой в контексте клинических показаний должны быть адекватно описаны и учтены в нормативных документах. В основу создания системы поддержки принятия решения экспертом для обоснования проведения клинического исследования можно положить алгоритм, основанный на базе данных прогностических критериев результатов неклинических исследований.

Ключевые слова: экспертиза, неклинические исследования, неклиническая безопасность, биомаркер, регуляторный орган

EXPERT EVALUATION OF PROGNOSTIC CRITERIA FOR NON-CLINICAL TRIALS WHEN REGISTERING MEDICINAL PRODUCTS FOR MEDICAL USETaube A.A.^{1,2}, Romanov B. K.¹¹Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8, b. 2, Petrovsky Blvd., 127051, Moscow, Russia²Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, 14, lit. A, st. Professor Popov, 197376, Saint-Petersburg, Russia*Abstract*

Objective. The aim of the work is to analyze the methodological approach to making a decision by an expert when assessing the results of CI as part of the registration dossier of a new drug and justifying clinical trials.

Methods. A content analysis of regulatory documents, recommendations of the main Russian, international and foreign regulatory organizations, as well as scientific articles, the results of original research and professional sites was carried out. As a result of the structural and functional analysis, the methodological basis of the algorithm for the expert of the regulatory body is proposed.

Results. The role of animal models in obtaining prognostic criteria for assessing the occurrence of adverse reactions in humans is analyzed. Non-clinical biomarkers are structured and promising for improving the conduct of non-clinical studies are identified to justify the conduct of clinical studies. An algorithm is proposed for creating a decision support system for an expert of a regulatory body.

Conclusion. The search for objective criteria for the transformation of non-clinical data into clinical data is urgent. Modern scientific advances make it possible to compare the results of non-clinical studies with the results of clinical studies. In recent years, it has become possible to develop and analyze a database on the correspondence of markers in animals to humans. The creation of the database will allow evaluating the predictive abilities of the animal model to ensure the safety of people. The adverse reactions of animals associated with the immunogenicity of drugs have not been sufficiently studied. At the same time, the ability to compare the relative immunogenicity in primates and humans is low. This direction is relevant and promising for research. The scientific interpretation of adverse events and their impact on the overall risk of drug use versus benefit in the context of clinical indications should be adequately described and addressed in regulatory documents. An algorithm based on a database of predictive criteria for the results of non-clinical trials can be used as the basis for creating an expert decision support system to justify the conduct of clinical trials.

Keywords: expertise, nonclinical studies, nonclinical safety, biomarkers, regulatory organization

Введение

Для разрабатываемых новых лекарственных средств (ЛС) для медицинского применения неклинические (доклинические) исследования (ДИ) являются первым этапом их дальнейшего обращения, на основании экспертизы результатов которых регуляторный орган дает разрешение на проведение дальнейших клинических исследований (КИ). Ни один из выпускаемых на рынок новых лекарственных препаратов (ЛП) не может быть выпущен без испытаний *in vivo*. Ни один анализ *in vitro* в настоящее время не может в достаточной мере обеспечить получение полных доказательных данных о метаболических и функциональных возможностях целостного организма, необходимых для выработки научно обоснованных экспертных и регуляторных решений. Например, исследования *in vitro* не могут дать ответ о распределении ксенобиотиков в тканях, степени связывания белков, видоспецифических мишенях и других фармакокинетических и фармакодинамических процессах в организме человека. Поэтому комплементарность методов *in vitro* для человеческого организма пока ограничена отдельными показателями в нормативной документации и регистрационных досье.

После успешных испытаний *in vitro* проводятся ДИ на животных. Использование животных в качестве моделей началось в начале 1800 годов, то есть гораздо позже, чем исследования на пациентах. Первыми испытуемыми были канарейки, на которых исследовалось действие оксида углерода [8].

Согласно отчету «Фармацевтические исследования и производители Америки» (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America) «Biopharmaceutical Research & Development: The Process behind new Medicines». ЛП требуется в среднем не менее 10 лет, чтобы пройти путь от синтеза молекулы до государственной регистрации при средней стоимости разработки 2,6 миллиарда долларов. При этом вероятность того, что ЛП, поступающий на КИ, в конечном итоге будет одобрен, составляет менее 12 процентов. Этот «переход» биологически активной молекулы из фундаментальной науки в ранние фазы КИ является одной из центральных проблем разработки ЛП [16]. Несовершенство прогностических показателей приводит к тому, что отказы от потенциального ЛС в КИ могут превышать 90% уже после того, как ЛП тестируется *in vivo* [17].

Выбор дизайна исследования, релевантных моделей и перечня необходимых испытаний для перехода с ДИ на КИ является важным вопросом при проведении испытаний на животных [6,10]. Данные, полученные при исследовании животных, важны для оценки безопасности новых ЛП, особенно в протоколе 1-й фазы КИ, когда еще отсутствуют доказательные данные о безопасной дозе для людей [2].

Цель работы – проведение анализа методологического подхода к принятию решения экспертом при оценке результатов ДИ в составе регистрационного досье (РД) нового ЛП и обосновании КИ.

Роль эксперта регуляторного органа, принимающего решение о возможности проведения 1-й фазы КИ, состоит в том, чтобы оценить – могут ли результаты, полученные в ходе ДИ служить предикторами безопасности для людей.

Методика

Были использованы информационно аналитические и логические методы при изучении нормативных документов, рекомендаций основных российских, международных и зарубежных регуляторных организаций, а также структурно-функциональный и контент-анализ научных статей, результатов оригинальных исследований и профессиональных сайтов. В результате анализа предложена методологическая основа создания алгоритма для поддержки принятия решения экспертом регуляторного органа.

Результаты исследования и их обсуждение

Раннее выявление нежелательных реакций на ЛП. Системы фармаконадзора организаций-разработчиков и держателей регистрационных удостоверений ЛП должны обеспечить непрерывное выявление проблем с безопасностью и оценку динамики отношения пользы и рисков на всех этапах обращения ЛС. Традиционно, случаи нежелательных явлений (НЯ) начинают выявляться при проведении ДИ и КИ и далее на протяжении всего жизненного цикла ЛС. При этом, как можно более раннее выявление и оценка рисков развития НЯ до вывода ЛП на рынок на стадии ДИ позволяет своевременно отклонить бесперспективные молекулы-кандидаты и не выводить их на стадию КИ. Также возможно своевременно модифицировать молекулу для предупреждения или уменьшения частоты или тяжести НЯ, а также сократить количество непредвиденных нежелательных реакций (НР) при дальнейшем широком клиническом применении ЛП. В связи с этим оценку и прогнозирование возникновения НР у людей целесообразно проводить на стадии ДИ.

При оценке данных модуля 2 и 4 в регистрационном досье (РД) в соответствии с Решением ЕАК №78, эксперты регуляторного органа и экспертной организации должны получить исчерпывающие доказательства обоснования возможности начала КИ нового ЛС. Таким образом, встает вопрос о стандартизации прогностических критериев при оценке экспертом релевантности проведенных ДИ в РД.

Оптимизация процесса ранней разработки ЛП позволяет сократить временные и финансовые затраты, а также увеличить прогностическую точность получаемых результатов.

Исследования *in vivo*. Исследования на животных, как минимум, ставят перед исследователем следующие вопросы [3, 8]: какие виды животных использовать; какой дизайн исследования следует применить; насколько предложенный дизайн сможет предсказать эффекты у человека; можно ли заменить испытания на животных моделями *in vitro* или уменьшить количество животных; точность полученных на животных-предикторов для человеческого организма; регуляторные аспекты: каким образом представлять отчеты о результатах ДИ.

Основными видами животных при проведении ДИ являются: мыши, крысы, кролики, кошки, собаки, морские свинки, мини-свиньи, нечеловекообразные обезьяны. В результате эволюции каждый вид приспособился к определенным условиям и приобрел специфичный метаболизм, так крысы, в отличие от человека, синтезируют аскорбиновую кислоту, у них отсутствует желчный пузырь и др. Метаболизм человека и животных может сильно различаться, также довольно сложно точно экстраполировать результаты в соотношении между весом животного, человека и дозой ЛС. При разработке дизайна и подготовке к проведению исследования следует помнить о возможных различиях в требованиях каждого регуляторного органа к оформлению и соблюдению нормативных документов, а также этических принципов проведения испытаний на животных.

Другим важным вопросом является выбор прогностических критериев (биомаркеров) по которым реакции других видов можно экстраполировать на человеческий организм. Принципы детоксикации ксенобиотиков в организме животных и человека могут отличаться.

Трансформация неклинических данных в клинические. Неклинические модели являются эффективными прогностическими критериями для человека, но имеют ограничения в оценке рисков для человека. Основной причиной является отсутствие полных и тщательно отобранных реестров корреляции неклинических и клинических данных. За историю проведения испытаний на

животных накоплен большой опыт зависимости действий на разные виды животных химических и биологических молекул различных фармакологических классов. Ряд исследователей [14] достигли успехов в создании баз данных, демонстрирующих связь между фармакологическими эффектами на животных и людях.

Проводятся исследования по сбору данных из нормативных документах об исследованиях в области установления соответствия или согласованности между НР, зарегистрированными у различных видов животных и людей. Так, было изучено [7] более 3000 одобренных ЛП за 70 лет и более 1,6 млн. побочных эффектов на них. На основании исследований были выявлены более и менее прогностические виды животных, подтверждена положительная прогностическая способность многих животных моделей. Также было показано, что отсутствие НР у животных может предсказывать отсутствие неблагоприятных событий у людей, определены параметры, по которым можно согласовывать данные неклинических видов с прогнозом для человека. В результате этих исследований начато создание базы данных для определения соответствия безопасности животных и человека. В другом исследовании [7] соответствие неклинических и клинических наблюдений за безопасностью было проанализировано на данных из 3290 утвержденных ЛП, для которых было зарегистрировано 1 637 449 побочных эффектов для животных в регулирующих документах за период более 70 лет. Исследовались НЯ у пяти видов: крысы, собаки, мыши, кролики и яванские макаки, которые рассматривались как диагностические модели для развития НР у человека. Диагностический потенциал вычислялся для каждой пары НР/вид. Было установлено, что перевод многих ключевых НЯ животных на человека является прогностическим, например, удлинение интервала QT и аритмии у собак [7].

Неклинические нежелательные реакции. Неклинические проявления НР могут быть разнообразными, в частности включать синдром высвобождения цитокинов, гиперчувствительность, опосредованную иммунными комплексами. Важно оценить какие из них могут служить прогностическими триггерами. Как показано на рис. 1 неклинические НР можно разделить на иммуноопосредованные и связанные с прямой токсичностью исследуемого ЛП. В свою очередь иммуноопосредованные НР делятся на возникающие после первого введения и после нескольких введений. Реакции, возникающие после первой дозы могут иметь различные механизмы. Это может быть активация иммунной системы, приводящая к синдрому высвобождения цитокинов и/или

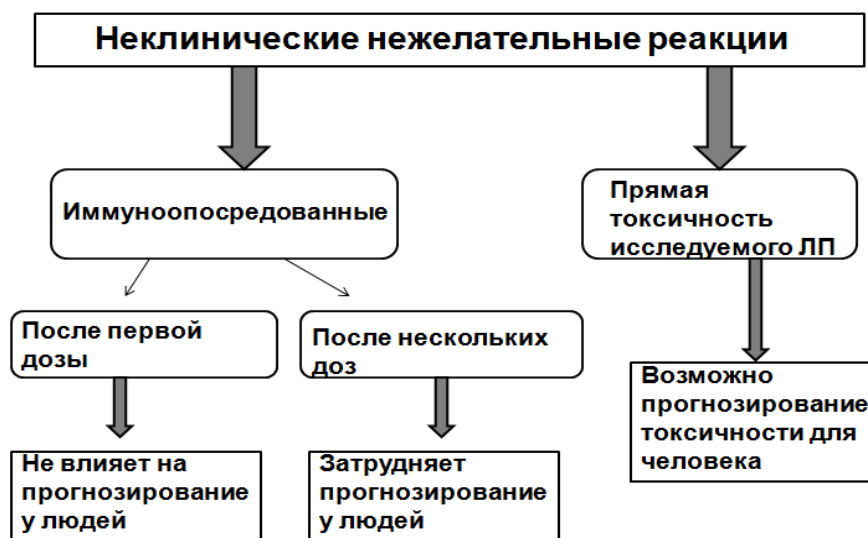


Рис. 1. Неклинические нежелательные реакции

Это может быть активация иммунной системы, приводящая к синдрому высвобождения цитокинов и/или активации комплемента с более тяжелой и неконтролируемой иммунной активацией [12], которая классифицируется FDA как «неблагоприятная иммуностимуляция» [15]. Иммунные реакции, связанные с синдромом высвобождения цитокинов или иммунным комплексом обычно не препятствуют переходу на КИ и утверждению на рынке [12]. Несколько продуктов, одобренных в США (с 2004 по 2016 гг.), имеют зарегистрированные иммуноопосредованные реакции у животных [12].

Однако инцидент с TeGeneo [9], в котором исследователи, проводившие ДИ не придали значения иммуноопосредованным НР полученным в экспериментах на нечеловекообразных обезьянах, а после начала КИ у всех добровольцев I фазы КИ после первой инфузии наблюдались серьезные НР в результате возникновения иммуноопосредованной реакции – синдрома высвобождения цитокинов, показал, что прогностический потенциал таких НР нуждается в изучении.

Неклинические отсроченные реакции детерминированы выработкой антител на введенный ЛП (IgG или IgM), связывания их с ЛП с образованием иммунного комплекса. НР, опосредованные образованием иммунного комплекса у неклинических видов не считаются прогностическими по сравнению с таковыми у людей [12]. Количество вырабатываемых антител и образование иммунного комплекса у животных часто сильно варьируется внутри исследуемой группы, зависит от свойств исследуемой молекулы – иммуногенности [12]. Развитие отсроченных НР может иметь различные последствия, как для результатов исследований, так и для интерпретации данных для обоснования КИ [12].

Сложность анализа таких отсроченных НР состоит и в том, что они, как правило, возникают при длительных исследованиях, более 4 недель. Кроме того, иммунный ответ животных моделей, в том числе приматов в рамках ДИ не считается прогностическим для людей из-за видовых различий [13]. Токсикологические руководства [11] не разделяют доклинические НР прежде всего потому, что оценка того, что доклиническая НР является иммуноопосредованной, а не прямым токсическим эффектом исследуемого ЛП, остается сложной задачей и требует подхода, основанного на совокупности доказательств.

Исследования [15] материалов РД ЛП на основе моноклональных антител, зарегистрированных в Европейском Союзе, чтобы установить их относительную иммуногенность для приматов и людей, показали, что частота образования иммунных комплексов у приматов и пациентов была сопоставимой только в 59% случаев. Кроме того, тип ответа антитела к лекарственному средству был различным у приматов и людей в 59% случаев. Эти данные подтверждают, что иммуногенность не может рассматриваться в качестве прогностической при прогнозировании токсических эффектов у человека, а мешает оценке безопасности во время неклинической разработки лекарств и снижает качество данных при оценке безопасности и ограничивает прогностическую оценку для человека. Даже при наличии предикторов периферической крови, необходима статистика для окончательного определения механизма гистопатологических поражений у животных. Чтобы отличить прямые поражения, связанные с исследуемым препаратом, от иммуноопосредованных поражений, которые являются вторичными по отношению к введению исследуемого препарата, как правило, требуется иммуногистохимическая оценка.

Биомаркеры. Биомаркеры используются в программах разработки ЛС как у неклинических видов [1,3,4,6,8], так и у людей для оценки безопасности и эффективности новых соединений [1,2]. Биомаркеры могут быть информативными для определения того, являются ли реакции иммуноопосредованными или связаны с исследуемым ЛС, и существует ли потенциальный риск для людей [12].

Биомаркеры в сочетании с другими данными могут помочь исследователям и регулирующим органам дифференцировать иммуноопосредованную токсичность, которая может не иметь отношения к человеку, от прямой токсичности разрабатываемого ЛП, которая может с большей вероятностью отразиться на результатах для человека. Для сбора доказательств используют различные биомаркеры, которые можно разделить на гистологические и биомаркеры периферической крови (рис. 2).

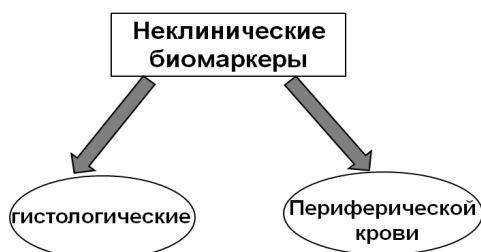


Рис. 2. Неклинические биомаркеры

Гистологические биомаркеры выявляются на основании гистологических исследований внутренних органов и тканей животных моделей, применяются на видах, у которых токсичность напрямую коррелирует с гистопатологией. При испытаниях на людях гистологическая оценка, как

правило, значительно менее доступна для исследований, а зачастую невозможна, поэтому используется клиническая оценка повреждения ткани. Биомаркеры токсичности периферической крови менее инвазивны для получения и легко позволяют осуществлять мониторинг в режиме реального времени в ходе всего исследования. Биомаркеры, характерные для нескольких видов, называются трансляционными и являются индикаторами прямого токсического действия исследуемого ЛС.

Для подтверждения прогностической ценности трансляционных биомаркеров используют клиническую валидацию [15]. В настоящее время именно такие биомаркеры применяются при разработке ЛП для обоснования начала КИ. Видоспецифичные биомаркеры, чаще всего являются реакциями иммунной системы и не учитываются при разработке ЛП, а зачастую и мешают получению объективных данных (иммуноопосредованные после первой дозы на рис. 1). Именно они подлежат более пристальному вниманию для оценки возможности получения прогностических критериев неклинических НР для прогнозирования НР человека.

На рис. 3 представлена схема возможного применения маркеров разных типов, полученных в исследованиях на животных для обоснования экспертом регуляторного органа начала КИ. Для создания алгоритма поддержки принятия решения экспертом необходимо последовательно изучить прогностический потенциал биомаркера. Изучение включает последовательные стадии: идентификация потенциального предиктора, его оценка и валидация, последующее применение в практике работы регуляторного органа.



Рис. 3. Использование биомаркера животного для обоснования КИ

Заключение

Начальная стадия проведения ДИ носит исследовательский характер и трудно поддается стандартизации. Эксперт нуждается в четких регуляторных алгоритмах, помогающих в принятии им решений для обоснования начала КИ. Крайне важно, чтобы биомаркеры безопасности являлись надежными предикторами для оценки принятия решений по безопасности для людей. Дизайн программы ДИ должен быть четко выстроен и научно аргументирован. Научно обоснован подход к выбору биомаркеров и анализу полученных данных. Только в таком случае можно делать выводы о безопасности исследуемого ЛП и соотношении польза – риск для человека.

Актуальным является поиск объективных критериев для трансформации неклинических данных в клинические. Современные научные достижения позволяют сверять результаты ДИ с получаемым в ходе КИ. В последние годы стала возможной деятельность по созданию и анализу базы данных о соответствии маркеров у животных для людей. НР, связанные с токсическим действием ЛП и патологические процессы, связанные с самим заболеванием, могут иметь сходные механизмы или затрагивать одни органы мишени, например, почечная или печеночная токсичность. Создание базы данных позволит оценивать прогностические способности животной модели для обеспечения безопасности людей. Среди неклинических НЯ малоизученными и потому наиболее перспективными являются иммуноопосредованные НЯ. Данное направление является актуальным и перспективным для исследований.

Любые ДИ фармакологии, фармакокинетики и токсичности, должны проводиться на научной основе, принимая во внимание надежность результатов исследований на животных при прогнозировании потенциальной безопасности при клиническом использовании и временную взаимосвязь у разных видов животных с человеком. Научная интерпретация НЯ и их влияние на общий риск применения ЛП по сравнению с пользой ЛП в контексте клинических показаний должны быть адекватно описаны и учтены в нормативных документах. В основу создания системы поддержки принятия решения экспертом для обоснования проведения КИ можно положить алгоритм, основанный на базе данных прогностических критериев результатов ДИ.

Литература (references)

1. Голобоков Г.С., Цветков В.В., Токин И.И. и др. Диагностические прогностические лабораторные критерии развития сепсиса при гнойно-воспалительных заболеваниях мягких тканей // Журнал инфектологии. – 2019. – Т.11, №2. – С. 53-62. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-2-53-62> [Golobokov G.S., Cvetkov V.V., Tokin I.I. i dr. *Zhurnal infektologii*. Journal of Infectology. – 2019. – V.11, N2. – P. 53-62. (in Russian)]
2. Дон Е.С., Тарасов А.В., Эпштейн О.И. и др. Биомаркеры в медицине: поиск, выбор, изучение и валидация // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2017. – Т.62, №1. – С. 52-59. [Don E.S., Tarasov A.V., Jepshtejn O.I. i dr. *Klinicheskaja i laboratornaja diagnostika*. Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2017. – V.62, N1. – P. 52-59. (in Russian)]
3. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. – Т. 1. М: Гриф и К, 2012. – 944 с. [*Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv*. Guidelines for Conducting Preclinical Trials of Medicines. V.1. – М: Grif i K, 2012. – 944 p. (in Russian)]
4. Сивак К.В., Саватеева-Любимова Т.Н., Гуськова Т.А. и др. Биологические маркеры и морфогенез острого почечного повреждения при отравлении крыс дихлорэтаном // Токсикологический вестник. – 2020. – Т.160, №1. – С. 20-26. [Sivak K.V., Savateeva-Lyubimova T.N., Gus'kova T.A. i dr. *Toksikologicheskij vestnik*. Toxicological Review. 2020. – V.160, N1. – P. 20-26. (In Russian)] <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2020-1-20-26>
5. Сорокина А.В., Алексеева А.В., Еремина Н.В. и др. Опыт проведения клинико-лабораторных исследований в доклинической оценке безопасности лекарств (часть 2: биохимические и патоморфологические исследования) // Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2019. – Т.9, №4. – С.272-279. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-4-272-279> [Sorokina A.V., Alekseeva S.V., Eremina N.V. i dr. *Vedomosti nauchnogo centra jekspertizy sredstv medicinskogo primenenija*. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. 2019. – V.9, N4. – P. 272-279. (in Russian)]
6. Толкач П.Г., Башарин В.А., Чепур С.В. и др. Ультраструктурные изменения аэрогематического барьера крыс при острой интоксикации продуктами пиролиза фторопласта // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2020. – Т.169, №2. – С. 235-241. [Tolkach P.G., Basharin V.A., Chepur S.V. i dr. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2020. – V.169, N2. – P.235-241. (in Russian)]
7. Clark M., Hartmann T.S. A big data approach to the concordance of the toxicity of pharmaceuticals in animals and humans // *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. – 2018. – V. 96. – P. 94-105.
8. Edward J. Calabrese Principles of Animal Extrapolation. – Boca Raton: CRC Press. – 2017. – 616 p.
9. Horvath C.J., N. Milton M.N. The TeGenero Incident and the Duff Report Conclusions: A Series of Unfortunate Events or an Avoidable Event? // *Toxicologic Pathology*. 2009. – V.37, N3. – P. 372-383.
10. Karbowski C., Goldstein R., Frank B. et al. Nonclinical Safety Assessment of AMG 553, an Investigational Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia // *Toxicological Sciences*. – 2020. – P.177, N1. – P. 94-107.
11. Kerlin R., Bolon B., Burkhardt J. et al. Scientific and Regulatory Policy Committee: Recommended ("Best") Practices for Determining, Communicating, and Using Adverse Effect Data from Nonclinical Studies // *Toxicologic Pathology*. – 2016. – V.44, N2. – P. 147-162.
12. Mease K.M., Kimzey A.L., Lansita J.A. Biomarkers for nonclinical infusion reactions in marketed biotherapeutics and considerations for study design // *Current Opinion in Toxicology*. – 2017. – N4. – P. 1-15.
13. Meer P.J., Kooijman M., Brinks V. et al. Immunogenicity of mAbs in non-human primates during nonclinical safety assessment // *mAbs*. – 2013. – V.5, N5. – P. 810-816.
14. Monticello T.M., Jones T.W., Dambach D.M. et al. Current nonclinical testing paradigm enables safe entry to First-In-Human clinical trials: The IQ consortium nonclinical to clinical translational database // *Toxicology and Applied Pharmacology*. – 2017. – V.334. – P. 100-109.

15. Sauer J-M, Porter A.C. The regulatory acceptance of translational safety biomarkers // *Current Opinion in Toxicology*. – 2020. – V.23–24. – P. 80-86.
16. Yang X., Byrne Y.W.R., Schneider G. et al. Concepts of Artificial Intelligence for Computer-Assisted Drug Discovery // *Chemical Reviews*. – 2019. – P.119, N18. – P. 10520-10594.
17. Zhavoronkov A. Artificial Intelligence for Drug Discovery, Biomarker Development, and Generation of Novel Chemistry // *Molecular Pharmaceutics*. – 2018. – P.15, N10. – P. 4311–4313.

Информация об авторах

Таубэ Александра Альбертовна – кандидат фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник ЦКиП НИР ФГБОУ ВО «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России. E-mail: taubeaa@expmed.ru

Романов Борис Константинович – доктор медицинских наук, доцент, заместитель генерального директора ЦКиП НИР ФГБОУ ВО «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России. E-mail: Romanov@expmed.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Methods. The experiments were performed on 154 male CBF1 mice weighing 20-30 g. The state of AHbH in the animals was formed by discharging atmospheric air to 185 mm Hg which corresponded to an altitude of 11,000 m above sea level – "death site". "Elevation" was carried out uniformly at a speed of 50 m/s. Air was removed using a Kamovsky pump.

In total, 6 new complex compounds of II-valence metals were studied: π Q2025 (zinc), π Q2116 (nickel), π Q2527 (magnesium), π Q2552 (calcium), π Q2897 (vanadium), π Q2957 (titanium). The substances were dissolved in 0.3 ml of physiological NaCl solution and injected once intraperitoneally in doses of 10, 25 and 50 mg/kg 60 minutes before placing the mice in the conditions of AHbH. A well-known antihypoxant of the aminothioliol origin Amtizole was used as a reference substance in the same doses and conditions.

Results. Among the studied complex compounds 2 substances were identified – π Q2025, π Q2116 which demonstrated an antihypoxic effect on the AHbH model after administration. The nickel-containing substance π Q2116 proved to be the most active. It was found that the substance π Q2116 is by 2 times stronger than the reference substance Amtizole in its ability to increase the resistance of animals to AHbH.

Conclusion. It has been suggested that the mechanism of the antihypoxic action of metal complex compounds π Q2025 and π Q2116 is realized to a large extent due to a decrease in energy metabolism which is confirmed by the dynamics of changes in rectal temperature in mice.

Keywords: acute hypobaric hypoxia, complex compounds of II-valence metals, antihypoxants, mice

Введение

Острая гипобарическая гипоксия (ОГбГ) может развиваться в результате снижения атмосферного давления при подъёме в горы (горная болезнь), при полётах в негерметизированных летательных аппаратах (высотная болезнь) [8]. Также состояние может быть вызвано искусственно путём откачивания воздуха из барокамеры [11].

Следует заметить, что при формировании ОГбГ негативное влияние на организм оказывает не только фактор снижения парциального давления кислорода, но и собственно понижение атмосферного давления. Человек способен чувствовать себя комфортно при насыщении артериальной крови кислородом в пределах 90-95%. Если оно снижается до 56%, то возможно развитие необратимых нарушений и гибели организма [6].

Выживание человека в условиях экзогенной гипоксии в большой степени зависит от уровня физической активности, что предопределяет метаболические запросы. В последние годы появились веские доказательства того, что энергетический потенциал организма может быть понижен с помощью фармакологических веществ – антигипоксантов. Как выяснилось, нередко свойства антигипоксантов демонстрируют металлокомплексные соединения, включающие в себя в качестве лигандов известные биологически активные вещества – органические кислоты, витамины, коферменты [10, 11].

Целью исследования явилось изучение антигипоксических свойств некоторых комплексных соединений II-валентных металлов на модели острой гипобарической гипоксии (ОГбГ).

Методика

Опыты выполнены на 154 мышах-самцах линии CBF1 массой 20-30 г. Состояние ОГбГ у животных формировали путём разряжения атмосферного воздуха до 185 мм рт.ст., что соответствовало высоте 11 000 м над уровнем моря – «смертельная площадка». «Подъём» выполняли равномерно со скоростью 50 м/с. Удаление воздуха производили с помощью насоса Камовского [9, 10].

Предварительно проводили оценку устойчивости животных к ОГбГ по показателю «резервное время». Резервное время фиксировали от момента «подъёма» на смертельную площадку до возникновения второго агонального вдоха, после чего быстро восстанавливали атмосферное давление под стеклянным колпаком. Мышей, выдержавших воздействие гипоксии на протяжении 5-10 мин. относили к категории низкоустойчивых, а преодолевших 10-минутный интервал времени – к высокоустойчивым [2, 15]. Основные исследования выполняли спустя 10 сут. после тестирования животных на устойчивость к острой гипоксии.

Таблица 2. Влияние комплексных соединений II-валентных металлов на устойчивость мышечной к острой гипобарической гипоксии

№ п/п	Шифр вещества	Доза, мг/кг	Резервное время (мин.)	n	p	
1	πQ2025	Контроль	-	5,26±0,43	7	-
		10	6,15±0,36	7	p>0,05	
		25	10,19±0,44	7	p<0,05	
		50	17,79±1,05	7	p<0,005	
2	πQ2116	Контроль	-	5,26±0,43	7	-
		10	8,30±0,97	7	p<0,05	
		25	21,74±1,21	7	p<0,005	
		50	46,82±1,94	7	p<0,005	
3	πQ2527	Контроль	-	5,26±0,43	7	-
		10	5,66±0,73	7	p>0,05	
		25	5,02±0,98	7	p>0,05	
		50	9,31±1,54	7	p<0,05	
4	πQ2552	Контроль	-	5,26±0,43	7	-
		10	4,32±0,61	7	p>0,05	
		25	3,59±0,49	7	p>0,05	
		50	3,07±0,42	7	p>0,05	
5	πQ2897	Контроль	-	5,26±0,43	7	-
		10	5,83±0,75	7	p>0,05	
		25	5,64±1,22	7	p>0,05	
		50	5,84±1,00	7	p>0,05	
6	πQ2957	Контроль	-	5,26±0,43	7	-
		10	6,19±0,81	7	p>0,05	
		25	7,06±1,15	7	p>0,05	
		50	7,52±1,33	7	p>0,05	
7	Амтизол	Контроль	-	5,26±0,43	7	-
		10	5,50±0,87	7	p>0,05	
		25	13,29±1,32	7	p<0,05	
		50	21,55±0,97	7	p<0,05	

Примечание: p – достоверность различий по отношению к показателям контрольной группы животных

Что касается вещества сравнения амтизола, то антигипоксикант полностью подтвердил заявленные в литературе свойства – антигипоксический и гипотермический [5]. По выраженности эффекта действие амтизола можно было сопоставить с цинксодержащим веществом πQ2025. В то же время, он почти вдвое уступал веществу πQ2116 с никелем в качестве металла комплексобразователя.

Обсуждение результатов исследования

Согласно классификации высотной патологии, наиболее частыми осложнениями, возникающими при подъеме на большие высоты, являются отёк лёгких, отёк головного мозга, острая коронарная недостаточность и потеря сознания [1, 3, 14]. Большинство из перечисленных нарушений возникают при осуществлении сравнительно медленного подъема на высоту, например, при восхождении на гору [6]. Если же скорость подъема достаточно высока (подъем самолётом, вертолётном), то человек внезапно оказывается в среде бедной кислородом. В этом случае наблюдается развитие острой высотной болезни, которая проявляется признаками тяжелой кислородной недостаточности [19].

Для большинства нетренированных людей пределом высоты, на которой сохраняется нормальная умственная деятельность, является высота 3000 м, обеспечивающая уровень парциального давления кислорода в атмосфере 60 мм рт.ст. При достижении высоты 4000 м поведение человека во многом напоминает состояние алкогольного опьянения. Отмечают расстройство всех видов чувствительности, появление одышки. Тяжелые нарушения возникают при подъеме на высоту порядка 5000-10000 м. Обычно отмечают возникновение острой физической слабости, психических расстройств [3, 17]. Нередко наблюдают кровотечения из носа, ушей, у пострадавших возникает чувство беспомощности и обречённости. Возможны клонические судороги. Установлено, что продолжительность показателя «резервное время» находится в обратной

зависимости со степенью разреженности воздуха. На уровне 4000-8000 м резервное время исчисляется минутами, в то время как при превышении 10000 м отметки оно исчисляется секундами [8, 13, 16, 18].

Таблица 3. Влияние комплексных соединений II-валентных металлов на ректальную температуру мышей

№ n/n	Шифр вещества	Доза мг/кг	Ректальная температура (°C)	n	p	
1	Контроль	-	37,46±0,25	7	-	
		πQ2025	10	37,22±0,41	7	p>0,05
			25	36,02±0,26	7	p>0,05
			50	34,58±0,53	7	p<0,005
2	Контроль	-	37,46±0,25	7	-	
		πQ2116	10	34,31±0,38	7	p<0,005
			25	32,47±0,60	7	p<0,005
			50	29,84±0,64	7	p<0,005
3	Контроль	-	37,46±0,25	7	-	
		πQ2527	10	34,89±0,63	7	p>0,05
			25	36,54±0,35	7	p>0,05
			50	36,47±0,58	7	p>0,05
4	Контроль	-	37,46±0,25	7	-	
		πQ2552	10	36,87±0,50	7	p>0,05
			25	37,12±0,57	7	p>0,05
			50	38,01±0,69	7	p>0,05
5	Контроль	-	37,46±0,25	7	-	
		πQ2897	10	37,29±0,62	7	p>0,05
			25	37,83±0,57	7	p>0,05
			50	37,08±0,48	7	p>0,05
6	Контроль	-	37,46±0,25	7	-	
		πQ2957	10	36,67±0,29	7	p>0,05
			25	35,17±0,68	7	p>0,05
			50	35,02±0,25	7	p<0,05
7	Контроль	-	37,46±0,25	7	-	
		Амгизол	10	35,61±0,22	7	p<0,05
			25	33,64±0,40	7	p<0,005
			50	31,23±0,41	7	p<0,005

Примечание: p – достоверность различий по отношению к показателям контрольной группы животных

Как показали результаты собственных опытов, профилактическое применение комплексных соединений с II-валентным металлом в качестве комплексообразователя может обеспечить значительное повышение резистентности организма к острой гипобарической гипоксии.

Сведения о цинксодержащих металлокомплексных антигипоксантах появились в литературе в начале 2000-х годов. Так, вещество πQ1104 с лигандом N-ацетил-L-цистеином после введения в дозе 100 мг/кг увеличивало резервное время мышей в 4 раза. К сожалению, вещество оказалось высокотоксичным [4]. Позднее, в 2014 г., тот же эффект был выявлен у вещества πQ1983, включающего в себя модифицированный селеном 3-гидрокси-2-этил-5-метилпиридин. Особенностью данного металлокомплексного соединения явилась его эффективность при введении per os, что значительно понизило токсичность вещества при сохранении защитного действия [10]. Следует отметить, что все ранее изучавшиеся цинксодержащие соединения при этом способе введения были неэффективны. В настоящей работе, эффективность πQ2025 изучалась только после в/б введения и была вполне сопоставимой с таковой для вышеуказанных металлокомплексных соединений.

Неожиданным стало обнаружение антигипоксического действия у никельсодержащего вещества πQ2116. Причём эффект вещества, введённого в дозе 50 мг/кг, значительно превысил не только результат эталонного антигипоксанта амгизола, но и всех ранее заявленных соединений, что позволяет его рассматривать в качестве перспективного антигипоксического средства по отношению к остро формирующимся гипоксическим состояниям.

Важно отметить, что развитие антигипоксического эффекта наиболее активных веществ сопровождалось пропорциональным снижением ректальной температуры у мышей, что наталкивает на мысль о возможности реализации их защитного действия за счёт угнетения интенсивности протекания в организме метаболических процессов, обеспечивающих производство энергии [11].

Выводы

1. Среди исследованных на модели острой гипобарической гипоксии 6-ти комплексных соединений II-валентных металлов выявлено 2 активных вещества – $\pi Q2025$, $\pi Q2116$, продемонстрировавших антигипоксическое действие после в/б введения. Наиболее ярко проявило себя никельсодержащее вещество $\pi Q2116$.
2. Вещество $\pi Q2116$ двукратно превосходит вещество сравнения амтизол по способности повышать резистентность животных к острой гипобарической гипоксии.
3. Во всех случаях антигипоксическое действие изученных веществ сопровождалось снижением температуры пропорциональным защитному эффекту. Это позволяет предположить, что механизм антигипоксического действия металлокомплексных соединений реализуется в значительной степени за счёт снижения энергетического обмена.

Литература (references)

1. Балькин М.В., Сагидова С.А., Макаева Р.Ш. Изменение газового состава крови и реакции сосудов микроциркуляции в сердце под влиянием прерывистой гипобарической гипоксии // Вестник Тверского государственного университета. – 2009. – №18. – С. 9-15. [Balykin M.V., Sagidova S.A., Makaeva R.Sh. *Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo universiteta*. Bulletin of Tver State University. – 2009. – N18. – P. 9-15. (in Russian)]
2. Богданов Н.Н., Солдатов П.Э., Маркина Н.В. Чувствительность к гипобарической гипоксии мышей, селектированных на большую и малую массу мозга // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2001. – Т. 132, №12. – С. 614-616. [Bogdanov N.N., Soldatov P.Je., Markina N.V. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2001. – V.132, N12. – P. 614-616. (in Russian)]
3. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника / Отв. ред. Ю. Л. Шевченко. – СПб: ООО «Элби-СПб», 2000. – 384 с. [*Gipoksija. Adaptacija, patogenez, klinika / Otv. red. Ju.L. Shevchenko*. Hypoxia. Adaptation, pathogenesis, clinic / Ed. by Yu.L. Shevchenko. – Saint-Petersburg: ООО Elbi-SPb, 2000. – 384 p. (in Russian)]
4. Евсева М.А., Евсеев А.В., Шабанов П.Д., Правдивцев В.А. Механизмы развития острой гипоксии и пути её фармакологической коррекции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2008. – Т.6, №1. – С. 3-25. [Evseeva M.A., Evseev A.V., Shabanov P.D., Pravdivcev V.A. *Obzory po klinicheskoj farmakologii i lekarstvennoj terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2008. – V.6, N1. – P. 3-25. (in Russian)]
5. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. – СПб: ООО «Изд. Н-Л», 2004. – 368 с. [Zarubina I.V., Shabanov P.D. *Molekuljarnaja farmakologija antigipoksantov*. Molecular pharmacology of antihypoxants. – Saint-Petersburg: ООО «Izd. N-L», 2004. – 368 p. (in Russian)]
6. Зильбернагель С., Ланг Ф. Клиническая патофизиология. Пер. с англ. – М.: Практическая медицина, 2015. – 448 с. [Zil'bernagel' S., Lang F. *Klinicheskaja patofiziologija*. Clinical pathophysiology. – Moscow: Practical Medicine, 2015. -- 448 p. (in Russian)]
7. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Абрамова Е.С., Феоктистова Ж.А. Сигнальный механизм протективного эффекта комбинированного прекондиционирования амтизолом и умеренной гипоксией // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т.164, №9. – С. 298-301. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Abramova E.S., Feoktistova Zh.A. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2017. – V.164, N9. – С. 298-301. (in Russian)]
8. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. Т.1. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 624 с. [Litvickij P.F. *Patofiziologija*. Pathophysiology. V.1. – Moscow: GEOTAR-Media, 2012. – 624 p. (in Russian)]
9. Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств / Под ред. Л. Д. Лукьяновой. – М., 1990. – 19 с. [*Metodicheskie rekomendacii po jeksperimental'nomu izucheniju preparatov, predlagaemyh dlja klinicheskogo izuchenija v kachestve antigipoksicheskikh sredstv*. Methodical recommendations for a pilot study

- of drugs proposed for clinical studies as antihypoxic substances / Ed. L.D. Luk'janova. – Moscow, 1990. – 19 p. (in Russian)]
10. Сосин Д.В. Селеносодержащие металлокомплексные соединения при острой экзогенной гипоксии: Автореферат дис. ... докт. мед.наук. – Смоленск, 2014. – 41 с. [Sosin D.V. *Selensoderzhashhie metallokompleksnye soedinenija pri ostroj jekzogennoj gipoksii: Avtoreferat dissertacii na soiskanie uchjonoj stepeni doktora medicinskih nauk (doct. dis.)*. Selenium-containing metal-complex compounds in acute exogenous hypoxia (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Smolensk, 2014. – 41 p. (in Russian)]
 11. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н. Метаболические корректоры гипоксии / Под ред. А. Б. Белевитина. – СПб.: Информ-Новигатор, 2010. – 912 с. [Shabanov P.D., Zarubina I.V., Novikov V.E., Cygan V.N. *Metabolicheskie korrektory gipoksii / Pod. red. A.B. Belevitina*. Metabolic correctors of hypoxia / Under. ed. A. B. Belevitina. – Saint-Petersburg: Inform-Novigator, 2010. – 912 p. (in Russian)]
 12. Яснецов В.В., Иванов Ю.В., Карсанова С.К. и др. Исследование противогипоксического действия производных 3-гидроксипиридина у животных с некоторыми видами экспериментальной патологии // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2010. – Т.44, №3. – С. 57-60. [Jasnevov V.V., Ivanov Ju.V., Karsanova S.K. i dr. *Aviakosmicheskaja i jekologicheskaja medicina*. Aerospace and environmental medicine. – 2010. – V.44, N3. – P. 57-60. (in Russian)]
 13. Barak Y., David D., Keselbrenner L., Akselrod S. Autonomic response to hypobaric hypoxia assessed by time-dependent frequency decomposition of heart rate // *Aviation, Space, and Environmental Medicine*. – 2001. – V.72, N1. – P. 992-1000.
 14. Copstead L., Banasic J. *Pathophysiology*. 4 Ed. – Saunders, 2010. – 1441 p.
 15. Di Stasi L.L., Cabestrero R., McCamy M.B. et al. Intersaccadic drift velocity is sensitive to short-term hypobaric hypoxia // *European Journal of Neuroscience*. – 2014. – V.39, N8. – P. 1384-1390.
 16. Koundal S., Gandhi S., Kaur T., Khushu S. Neurometabolic and structural alterations in rat brain due to acute hypobaric hypoxia: in vivo 1H MRS at 7 T // *NMR in Biomedicine*. – 2014. – V.27, N3. – P. 341-347.
 17. Subudhi A. W., Bourdillon N., Bucher J. al., Altitude Omics: the integrative physiology of human acclimatization to hypobaric hypoxia and its retention upon reascent // *PLoS One*. – 2014. – V.9, N3. – 921-991.
 18. Whayne T.F. Jr. Cardiovascular medicine at high altitude // *Angiology*. – 2014. – V.65, N6. P. 459-472.
 19. Zhang D., She J., Zhang Z., Yu M. Effects of acute hypoxia on heart rate variability, sample entropy and cardiorespiratory phase synchronization // *BioMedical Engineering OnLine*. – 2014. – V.11. – P. 13-23.

Информация об авторах

Беленький Альберт Эдуардович – начальник ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Брянской области», подполковник внутренней службы. E-mail: belenky1967@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: hypoxia@yandex.ru

Евсеева Марина Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: hypoxia@yandex.ru

Сурменёв Дмитрий Викторович – научный сотрудник научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: surmenevd@rambler.ru

Сосин Денис Владимирович – доктор медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: pediatsgma@mail.ru

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

Шалаева Ольга Евгеньевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: shalaevalga1@rambler.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

Степанов Дмитрий Владимирович – преподаватель кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dima-st@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.011.5

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2021.1.5

МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ РИАМИЛОВИРА С N-ЦЕПЬЮ БЕЛКА HSP90A© Федулова К.Д.¹, Изможерова Н.В.¹, Иванова А.В.²¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Россия, 634050, Томск, пр. Ленина, 36*Резюме***Цель.** Провести молекулярный докинг противовирусного препарата риамиловир с N-цепью белка HSP90α.**Методика.** Молекулярный докинг проводился при помощи программного обеспечения AutoDock Tools 1.5.6. Для визуальной оценки результатов использовалось программное обеспечение the PyMOL Molecular Graphics System 1.8.4.0. Использовалась рентгеноструктурная кристаллография белка HSP90α N-цепь в комплексе с лигандом FJ5 в формате PDB из базы данных Исследовательской коллаборации структурной биоинформатики (PDB ID: 5XRB). Структура риамиловира в формате SDF была взята из открытой базы данных PubChem, PubChem CID: 3113817, и затем была конвертирована из формата SDF в формат PDB при помощи Open Babel 2.4.1.**Результаты.** В результате проведения молекулярного докинга N-цепи белка HSP90α с лигандом риамиловир были получены конформации, которые были разделены на 20 кластеров, минимальная энергия связывания равнялась -5.06 ккал/моль. При формировании комплекса «белок-лекарство» возможно образование водородных и Ван-дер-Ваальсовых связей с близлежащими аминокислотными остатками.**Заключение.** Результаты молекулярного докинга риамиловира с N-цепью белка HSP90α подтверждает возможность данного взаимодействия.**Ключевые слова:** риамиловир, молекулярный докинг, HSP90α**MODELING THE INTERACTION OF RIAMILOVIR WITH THE N-CHAIN OF THE HSP90A PROTEIN**Fedulova K.D.¹, Izmozherova N.V.¹, Ivanova A.V.²¹Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Ural state medical university» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3, Repina St., 620028, Ekaterinburg, Russia²Federal State Budget Educational Institution of Higher Education Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, 6, Lenina Av., Tomsk, 634050, Russia*Abstract***Objective.** To perform molecular docking between the antiviral drug riamilovir and N-chain HSP90α.**Methods.** Molecular docking was performed using software AutoDock Tools 1.5.6. Binding pockets of this protein were examined from crystal structures and were evaluated using the PyMOL Molecular Graphics System 1.8.4.0. X-ray crystallographic structure of HSP90, complex of HSP90α N-domain with the HSP90 inhibitor FJ5 (PBD ID: 5XRB) was used. The structure of riamilovir was taken from PubChem database, PubChem CID: 3113817, and then converted from SDF into PBD format with Open Babel 2.4.1.**Results.** As a result of molecular docking of HSP90α N-domain with riamilovir conformations were obtained and divided into 20 clusters; the minimum binding energy was -5.06 kcal/mol. During the the formation of the protein-drug complex, the formation of hydrogen and van der Waals bonds with nearby amino acid residues is possible.

Conclusion. The results of the molecular docking of riamilovir with the N-chain of the HSP90 α protein confirms the possibility of this interaction.

Keywords: riamilovir, molecular docking, HSP90

Введение

Противовирусный препарат риамиловир относится к азолоазинам и структурно напоминает основания пуринового ряда, таким образом он может выступать в качестве антиметаболита, что определяет его потенциально широкий спектр активности. В частности, сходство с пуринами определяет сродство риамиловира к пуриновым сайтам N-цепи белка HSP90 [2, 7].

Белки теплового шока 90 (Human shock protein 90, HSP90) являются перспективным объектом для изучения, в частности, цитоплазматическая изоформа HSP90 α участвует в различных физиологических и патологических процессах, включая сигнальную функцию внутри клетки, регуляцию апоптоза, поддержание цитоскелета, участие в жизненном цикле вирусов гепатита В и С, вируса папилломы человека и другие [9, 13].

На сегодняшний день уже известны несколько ингибиторов белка HSP90: геладанамидин и его производные, обладающие противовирусной и противоопухолевой активностью. Однако клинические исследования на данный момент откладываются, из-за низкой биодоступности и гепатотоксичности [3]. Таким образом поиск новых лекарственных молекул с активностью в отношении белка HSP90 α остается актуальным вопросом.

Возможной методикой исследования потенциальных ингибиторов белка HSP90 является молекулярного докинга, в результате которого возможно получение потенциальных комплексов (конформаций) «макромолекула-лиганд», вычисление энергии связывания и определение видов физико-химических взаимодействий [8].

Целью данной работы является проведение молекулярного докинга между N-цепи белка HSP90 α и риамиловиром.

Методика

Для проведения молекулярного докинга необходимы программное обеспечение, структуры макромолекулы и лиганда в формате PDB [8]. Для повышения точности молекулярного докинга оптимальным является использование контрольного лиганда, активность которого подтверждена в экспериментальных исследованиях.

Молекулярный докинг и оценка участков связывания проводились при помощи программного обеспечения AutoDock Tools 1.5.6. Для проведения таргетированного молекулярного докинга использовалась рентгеноструктурная кристаллография белка HSP90 α N-цепь в комплексе с лигандом FJ5 в формате PDB из базы данных Исследовательской коллаборации структурной биоинформатики (PDB ID: 5XRB, разрешение: 1.65 Å; R-фактор: 0.198).

Критериями выбора структуры были следующие параметры: максимальное разрешение, отсутствие мутаций в молекуле белка, подтвержденная ингибирующая способность в условиях *in vitro* и *in vivo* экспериментов [7]. Для визуальной оценки экспериментального взаимодействия между N-цепью белка HSP90 α и лиганда FJ5 использовалось программное обеспечение the PyMOL Molecular Graphics System 1.8.4.0. При помощи the PyMOL Molecular Graphics System 1.8.4.0 был определен участок связывания лиганда с ближайшими аминокислотами.

Структура риамиловира в формате SDF была взята из открытой базы данных PubChem, PubChem CID: 3113817, и затем была конвертирована из формата SDF в формат PDB при помощи Open Babel 2.4.1.

Для подготовки выбранных молекул для молекулярного докинга использовалось программное обеспечение AutoDock Tools 1.5.6: были удалены молекулы воды, неполярные ионы водорода, неподеленные пары электронов и нестандартные аминокислотные остатки; были добавлены заряды Гаштейгера и водороды. После подготовки N-цепь белка HSP90 α и лиганд FJ5 были разделены и сохранены по отдельности в формате PDB. Молекула риамиловира была подготовлена таким же образом, в обоих лигандах все связи, которые могут быть вращаемыми, были установлены как вращаемые.

Были заданы стандартные параметры для докинга: коэффициент масштабирования Ван-дер-Ваальса был установлен по умолчанию и равнялся 1.00, температура 298.15 К, число вероятных конформаций 1000.

Результаты исследования

Конформации, полученные в результате проведения повторного докинга N-цепи белка HSP90 α с лигандом FJ5, были разделены на 15 кластеров, энергия связывания варьировалась от -8.31 до -6.83 ккал/моль. Было установлено, что в лучшей конформации (рис. 1) следующие аминокислотные остатки N-цепи белка HSP90 α связываются с лигандом FJ5: ASN51, ALA55, ASP93, PHE138, TYR139, TRP182, THR184, включая водородные связи с ASP93, ASN51, PHE138 и Ван-дер-Ваальсовы связи со всеми близлежащими аминокислотными остатками. Катионные π -связи, π -связи, Т-образные взаимодействия не были обнаружены.

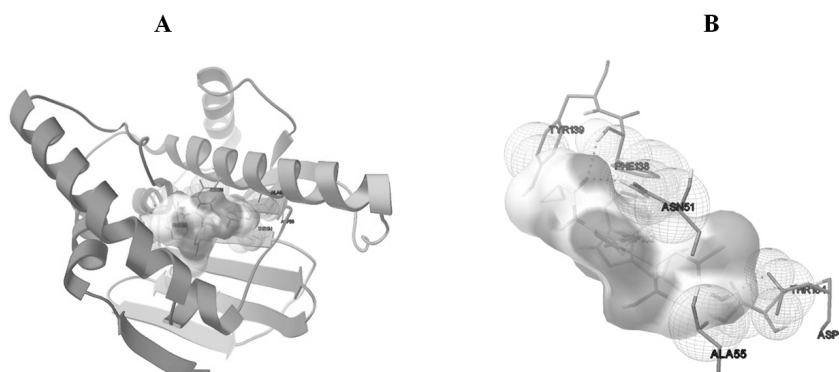


Рис. 1. А – трехмерная молекулярная структура: FJ5 в участке связывания с HSP90 α N-цепь. В – FJ5 и аминокислотные остатки: водородные связи с ASP93, ASN51, PHE138 и Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия с ASN51, ALA55, ASP93, PHE138, TYR139, TRP182, THR184

В результате проведения докинга N-цепи белка HSP90 α с лигандом риамилловир были получены конформации, которые были разделены на 20 кластеров, минимальная энергия связывания равнялась -5.06 ккал/моль. В лучшей конформации HSP90 α N-цепь с «Триазавирином» демонстрировала, что участок связывания формируют аминокислотные остатки: GLN23, ILE26, ILE104, LEU103, GLY108, PHE138, TYR139, TRP162, PHE170, включая водородную связь с GLN23 и Ван-дер-Ваальсовы связи со всеми близлежащими аминокислотными остатками (рис. 2). Катионные π -связи, π -связи, Т-образные взаимодействия не были обнаружены.

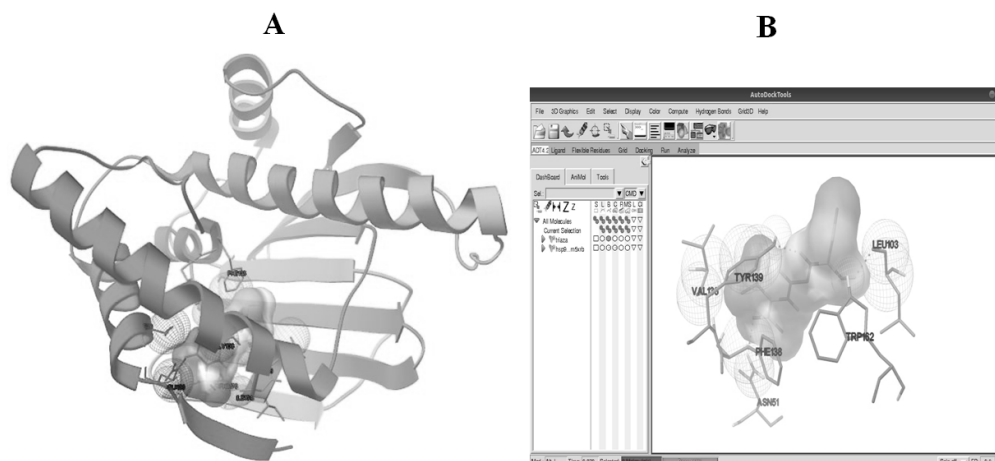


Рис. 2. А – трехмерная молекулярные структура: риамилловир в участке связывания с HSP90 α N-цепь. В – риамилловир с аминокислотными остатками: водородный мостик с GLN23 и Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия с GLN23, ILE26, ILE104, LEU103, GLY108, PHE138, TYR139, TRP162, PHE170

Обсуждение результатов исследования

Не смотря на некоторые ограничения, молекулярный докинг является хорошо изученным и экспериментально валидированным методом для изучения новых возможных взаимодействий между лекарственными молекулами и мишенями [11]. Кроме того, молекулярный докинг незаменим как инструмент для идентификации участка связывания в комплексе «макромолекула-лиганд», что в дальнейшем позволяет прогнозировать побочные эффекты [10]. Эта информация позволяет в дальнейшем оптимизировать строение лекарственной молекулы для предупреждения нежелательных взаимодействий [12].

Установление участка связывания контрольного лиганда 5FJ с N-цепью белка HSP90 α , дает возможность уточнить активный центр макромолекулы и проводить докинг в конкретном участке. Сравнение результатов молекулярного докинга потенциального ингибитора HSP90 риамиловира с результатами молекулярного докинга с «реальным» ингибитором 5FJ, позволяют более точно предсказать возможность взаимодействия риамиловира с HSP90.

Процесс оценки результатов докинга включает анализ полученных энергий связывания, лучшей энергией связывания считается наименьшая [6]. Энергия связывания складывается из тех взаимодействий, которые возможны в конкретном комплексе «макромолекула – лиганд», то есть учитываются: водородные связи, электростатические взаимодействия, десольватация, дисперсия, отталкивание и другие [6].

Лучшая энергия связывания контрольного лиганда с целевой молекулой составила -8,31 ккал/моль, в формировании участвовали водородные связи и Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия. По результатам докинга риамиловира с N-цепью белка HSP90 α была получена лучшая энергия равная -5,2 ккал/моль, в которой так же были Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия и водородная связь. Наличие водородных связей в комплексе «макромолекула – лиганд» говорит о высокой аффинности между обоими молекулами и потенциальной стабильности данного комплекса в реальных условиях [6].

На сегодняшний день риамиловир включен в рекомендации «Грипп у взрослых» и во временные методические рекомендации «Лекарственная терапия острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19» [1, 4]. Данные о возможном взаимодействии риамиловира с белком HSP90 α , полученные при помощи молекулярного докинга, расширяют потенциальные показания и открывают дорогу для будущего репозиционирования риамиловира.

Аккумуляция данных доклинических исследований, включая исследования *in silico*, *in vitro* и *in vivo*, позволяет репозиционировать лекарственные средства [10]. Также применение компьютерных технологий позволяет сокращать длительность и стоимость исследований лекарственных средств [5]. Стремительное увеличение объема знаний в области молекулярной биологии и совершенствование вычислительных алгоритмов дают возможность более качественно использовать компьютерные технологии на доклиническом этапе исследований лекарственных молекул [12].

Заключение

На сегодняшний день, использование компьютерных технологий позволяет получить дополнительные данные о фармакодинамических и фармакокинетических свойствах лекарственных молекул. Результаты молекулярного докинга риамиловира с N-цепью белка HSP90 α значительно дополняют фармакодинамический профиль риамиловира, поскольку подтверждают возможность образования комплекса «макромолекула-лиганд». Наличие водородной связи предполагает, что полученное взаимодействие возможно в реальных условиях и комплекс «макромолекула-лиганд» будет стабилен. Данные молекулярного докинга позволяют планировать дальнейшие исследования противовирусной и противоопухолевой активности риамиловира на клеточных культурах и лабораторных животных. Кроме того, возможно внесение модификаций в молекулу риамиловира для улучшения связи препарата с N-цепью белка HSP90 α для усиления эффектов препарата.

Литература (references)

1. Временные методические рекомендации «Лекарственная терапия острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19». – 2020. URL:https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/033/original/RESP_REC_V2.pdf [Vremennyye metodicheskie rekomendacii «Lekarstvennaya terapiya ostryh respiratornyh virusnyh infekcij (ORVI) v ambulatornoj praktike v period epidemii COVID-19». – 2020. URL:https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/033/original/RESP_REC_V2.pdf (in Russian)]
2. Киселев О.И. Адаптация молекул к лекарственным мишеням: новая фармацевтическая платформа для разработки противовирусных и противораковых препаратов // Вести медицины. – 2015. – Т.3, №801. – С. 2-3. [Kiselev O.I. *Vesti meditsiny*. Medical news. – 2015. – V.3, N80. – P. 2-3. (in Russian)]
3. Медведева Н.Р. Химическое моделирование процессов возможных превращений in vivo противовирусного препарата «Триазавирин»: Дис. ... канд. хим. наук. – Екатеринбург, 2014. – 161 с. [Medvedeva N.R. *Xhimicheskoe modelirovanie protsessov vozmozhnykh prevrashcheniy in vivo protivovirusnogo preparata «Triazavirin»* (kand.dis.). Chemical modeling of the processes of possible in vivo transformations of the antiviral drug «Triazavirin» (Candidate Thesis). – Ekaterinburg, 2014. – 161 p. (in Russian)]
4. Федеральные клинические рекомендации «Грипп у взрослых». – 2017. URL:<http://nnoi.ru/uploads/files/Gripp2017.pdf>. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii «Gripp u vzroslyh». – 2017. URL:<http://nnoi.ru/uploads/files/Gripp2017.pdf>. (in Russian)]
5. Chan H.C, Shan H., Dahoun T. Advancing Drug Discovery via Artificial Intelligence // Trends in Pharmacological Sciences. – 2019. – V.40, N3. – P. 592-604.
6. Chen D., Oezguen N., Urvil P. et al. Regulation of protein-ligand binding affinity by hydrogen bond pairing // Science Advances. – 2016. – V.2, N3. – e1501240.
7. Chen D., Shen A., et al. Discovery of potent N-(isoxazol-5-yl)amides as HSP90 inhibitors // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2014. – V.87. – P. 765-781.
8. Dar A.M., Mir S. Molecular Docking: Approaches, Types, Applications and Basic Challenges // Journal of Analytical & Bioanalytical Techniques. – 2017. – V.8, N3. URL:<https://doi.org/10.4172/2155-9872.10003566>
9. Faridi N., Ghahghaei A. HSP90 structure and function in cancer // Gene, Cell and Tissue. – 2018. – V.5, N3. – e81887.
10. Liu B., He H., Luo H. et al. Artificial intelligence and big data facilitated targeted drug discovery // Stroke and Vascular Neurology. – 2019. – V.4 URL:<https://doi:10.1136/svn-2019-0002908>
11. March-Vila E., Pinzi L., Sturm N. et al. On the Integration of In Silico Drug Design Methods for Drug Repurposing // Frontiers in Pharmacology. – 2017. – V.8. URL:<https://doi:10.3389/fphar.2017.002987>
12. Naiem T.I., Evangelos V.B., Stephan S. Research Techniques Made Simple: Molecular Docking in Dermatology – A Foray into In Silico Drug Discovery // Journal of Investigative Dermatology. – 2019. – V.139. – P. 2400-2408.
13. Wang Y., Jin F., Wang R. et al. HSP90: a promising broad-spectrum antiviral drug target // Archives of Virology. – 2017. – V.162. – P. 3269-3282.

Информация об авторах

Федулова Ксения Дмитриевна – ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: fedulova.k.d@gmail.com

Изможерова Надежда Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующей кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nadezhda_izm@mail.ru

Иванова Анна Витальевна – магистр по специализации «Интеллектуальный анализ больших данных (биоинформатика)» ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» Минобрнауки России. E-mail: thornni56@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ПОСТРОЕНИЕ ИНТЕРВАЛЬНОГО ПРОГНОЗА КОЛИЧЕСТВЕННЫХ И КАЧЕСТВЕННЫХ СВОЙСТВ *K. PNEUMONIAE* КАК ОСНОВНОГО ВОЗБУДИТЕЛЯ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ**© Фоминых С.Г.¹, Данилов А.И.², Кальченко Е.В.¹, Гонношенко В.Н.¹, Хайкина Е.В.², Евсеев А.В.²**¹Омский государственный медицинский университет, Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12²Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*Резюме*

Цель. Построить интервальный прогноз для выявления лидирующего возбудителя нозокомиальной пневмонии в этиологической структуре и оценить перспективу использования основных антимикробных препаратов при данной патологии.

Методика. Объектом исследования явилась больница скорой медицинской помощи, рассчитанная на 660 коек, оказывающая неотложную медицинскую помощь жителям крупного промышленного города с населением больше миллиона человек. Бактериологическое исследование мокроты осуществляли стандартным диско-диффузионным методом. Эпидемиологический контроль над респираторными патогенами осуществлялся пассивным способом на среднем уровне, предполагающим забор всех возбудителей НП у госпитализированных пациентов в определенный промежуток времени (за год) на протяжении периода с 2005 по 2018 гг. Для оценки качественных свойств микроорганизмов использовали метод построения гистограмм (с использованием прикладного пакета компьютерных программ «Statistica 8»).

Результаты. На основании данных мониторинга количественных и качественных свойств возбудителей нозокомиальной пневмонии у пациентов, находящихся на лечении в больнице скорой медицинской помощи, полученных за 14-летний период наблюдения установлено лидирующее положение *K. pneumoniae*, со средним значением доли этого микроорганизма, равным 31,78%±1,23. Экстраполяция метода интервального прогнозирования на качественные характеристики *K. pneumoniae* по средней величине диаметра зоны торможения роста колоний *K. pneumoniae*, вызываемого цефтриаксоном, цефоперазоном/сульбактамом, имипенемом/циластатинем, меропенемом, амикацином и ципрофлоксацином позволило определить, что потенциал цефоперазона/сульбактама и имипенема/циластатина находится в диапазоне 75-100% возможной эффективности, меропенема – 50%, амикацина – 25-50%. Перспективы применения цефтриаксона и ципрофлоксацина для лечения больных с нозокомиальной пневмонией не обнаружено.

Заключение. Построение интервального поискового прогноза позволяет выявить определённого лидирующего возбудителя нозокомиальной пневмонии в этиологической структуре и оценить перспективу использования тех или иных антимикробных препаратов.

Ключевые слова: пневмония, этиология, *K. pneumoniae*, резистентность, антибиотики

CONSTRUCTION OF AN INTERVAL FORECAST OF QUANTITATIVE AND QUALITATIVE PROPERTIES OF *K. pneumoniae* AS THE MAIN CAUSATIVE AGENT OF NOSOCOMIAL PNEUMONIA
Fominykh S.G.¹, Danilov A.I.², Kalchenko E.V.¹, Gonnoshenko V.N.¹, Khaykina E.V.², Evseev A.V.²

¹Omsk State Medical University, 12 Lenin Street, Omsk, 644099, Russia²Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*Abstract*

Objective. To construct an interval prognosis for the detection of the leading causative agent of nosocomial pneumonia in the etiological structure and to assess the prospects for the use of the main antimicrobial drugs in this pathology.

Methods. The object of the study was an emergency hospital, designed for 660 beds, providing emergency medical care to residents of a large industrial city with a population of more than a million

people. Bacteriological examination of sputum was carried out by the standard disc-diffusion method. Epidemiological control of respiratory pathogens was carried out in a passive way at an average level, involving the collection of all pathogens of NP in hospitalized patients in a certain period of time (per year) during the period from 2005 to 2018. To assess the qualitative properties of microorganisms, we used the method of constructing histograms (using the application package of computer programs "Statistica 8»).

Results. Based on the data of monitoring the quantitative and qualitative properties of causative agents of nosocomial pneumonia in patients treated in an emergency hospital, obtained over a 14-year follow-up period, the leading position of *K. pneumoniae* was established, with an average value of the proportion of this microorganism equal to $31.78 \pm 1.23\%$. Extrapolation of the interval prediction method to the qualitative characteristics of *K. pneumoniae* by the average diameter of the zone of inhibition of the growth of *K. pneumoniae* colonies. *pneumoniae* caused by ceftriaxone, cefoperazone/sulbactam, imipenem/cilastatin, meropenem, amikacin and ciprofloxacin allowed us to determine that the potential of cefoperazone/sulbactam and imipenem/cilastatin is in the range of 75-100% of possible efficacy, meropenem-50%, amikacin-25-50%. Prospects for the use of ceftriaxone and ciprofloxacin for the treatment of patients with nosocomial pneumonia were not found.

Conclusion. The construction of an interval search forecast allows us to identify a certain leading causative agent of nosocomial pneumonia in the etiological structure and assess the prospects for the use of certain antimicrobial agents.

Keywords: *pneumoniae*, etiology, *K. pneumoniae*, resistance, antibiotics

Введение

Нозокомиальная пневмония (НП) существенно повышает атрибутивную летальность у госпитализированных пациентов. Необходимость немедленного назначения антибиотиков при первом подозрении на бактериальное воспаление диктует необходимость эмпирического выбора антимикробного препарата (АМП). Ошибка в выборе стартового антибиотика существенно снижает шансы пациента на благоприятный исход [6, 7]. В связи с этим, представляется актуальным применение метода интервального прогнозирования для оценки количественных и качественных свойств ведущего возбудителя НП.

Среди возбудителей НП наиболее часто выделяют представители семейства Enterobacteriaceae, неферментирующие микроорганизмы (*Pseudomonas aeruginosa*), а также *Staphylococcus aureus*. В последние годы отмечается рост резистентности большинства возбудителей ИЭ к антимикробным препаратам [6].

Цель исследования – построить интервальный прогноз изменения величины долевого участия *K. pneumoniae* в этиологической структуре НП и динамики потенциала АМП, применяемых для лечения больных с НП.

Методика

Объектом исследования явилась больница скорой медицинской помощи, рассчитанная на 660 коек, оказывающая неотложную медицинскую помощь жителям крупного промышленного города с населением больше миллиона человек. Бактериологическое исследование мокроты осуществляли стандартным диско-диффузионным методом [3, 4].

Эпидемиологический контроль над респираторными патогенами осуществлялся пассивным способом на среднем уровне, предполагающим забор всех возбудителей НП у госпитализированных пациентов в определенный промежуток времени (за год) на протяжении периода с 2005 по 2018 гг.

Для оценки качественных свойств микроорганизмов использовали метод построения гистограмм (с использованием прикладного пакета компьютерных программ «Statistica 8»). Для удобства сравнения результатов акцент делали на среднем значении (d) диаметра зоны торможения роста тестируемых колоний микроорганизма под воздействием исследуемого препарата, а также медиане (M), верхнем (V_{25}) и нижнем квартилях (V_{75}), свидетельствующих о 50% частоте встречаемости признака, 25% и 75%, соответственно. Статистическим методом строили

интервальный прогноз величины доли *K. pneumoniae* в этиологической структуре НП на основании непрерывного наблюдения в течение 14 лет [1, 2].

Для построения интервального прогноза качественных свойств *K. pneumoniae* из совокупности статистических параметров выбрали среднее значение диаметра зоны торможения роста колоний (d) цефтриаксоном, цефоперазоном/сульбактамом, имипенемом/циластатинем, меропенемом, амикацином и ципрофлоксацином. и оценивали возможную динамику качественных свойств *K. pneumoniae* по отношению к цефтриаксону, цефоперазону/сульбактаму, амикацину, ципрофлоксацину, имипенему/циластатину и меропенему как наиболее применимыми АМП при лечении госпитализированных пациентов с НП.

Результаты исследования

За весь период наблюдения с 2005 по 2018 гг. микробиологическому исследованию подвергли 3902 анализа мокроты пациентов с НП, в среднем $278 \pm 35,91$ анализов в год. В каждый год четырнадцатилетнего периода исследования лидером среди возбудителей НП обнаруживалась *K. pneumoniae* (табл. 1).

Таблица 1. Структура респираторных патогенов по данным БУЗОО «ГК БСМП №1»

Микроорганизм, %	Год наблюдения						
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
<i>K. pneumoniae</i>	28,47	29,95	27,78	36,75	31,49	26,64	32,59
<i>S. aureus</i>	20,68	20,65	22,42	23,45	19,43	18,14	16,52
<i>P. aeruginosa</i>	15,01	13,41	15,52	8,79	12,06	10,68	11,05
<i>S. epidermidis</i>	10,91	3,46	8,61	4,96	8,51	9,3	9,82
<i>C. albicans</i>	8,82	8,63	6,35	5,86	8,51	7,58	8,93
<i>E.coli</i>	2,55	2,38	5,28	4,51	5,96	10,79	8,93
<i>S.pyogenes</i>	0,57	5,95	2,11	5,3	5,82	0,34	4,58
<i>P.mirabilis</i>	0,57	9,62	5,52	6,54	3,26	7,81	3,91
<i>A. baumannii</i>	1,7	0,86	2,44	0,56	1,42	0,46	1,12
<i>S. pneumoniae</i>	0,14	0,22	0	0,11	1,42	2,07	1,67
<i>S. agalactiae</i>	1,84	0,86	0,32	0	0,99	0,34	0,67
<i>P. vulgaris</i>	0,85	1,95	2,44	1,47	0,43	0,8	0,22
<i>A. niger</i>	0	0	0	0	0,28	0,11	0
<i>E. faecalis</i>	7,65	0,65	2,84	0,56	0,14	0,57	0,33
<i>Citrobacter spp.</i>	0,14	0,22	0	0	0,14	0	0,11
<i>Enterobacter spp.</i>	0	0	0	0,11	0,14	0	0,33
<i>Serratia spp.</i>	0	0,22	0	0	0	0,23	0
<i>P. rettgeri</i>	0,14	0,32	0	0,11	0	0,11	0,11
<i>S. viridans</i>	0,28	0,22	0	0	0	0	0
<i>K. oxytoca</i>	0	0	0	0	0	0	0
<i>C. krusei</i>	0	0	0	0	0	0	0
<i>S. haemolyticus</i>	0	0	0	0	0	0	0
<i>M. morgani</i>	0	0	0	0	0	0	0
Число исследований	216	301	233	190	138	233	250

Так, среднее величина долевого участия *K. pneumoniae* в этиологической структуре составило $31,78 \pm 1,23\%$ (табл. 2), в то время как на долю *S. aureus* пришлось $15,67 \pm 1,48\%$, *P. aeruginosa* – $12,40 \pm 0,95\%$, *C. albicans* – $8,17 \pm 0,66\%$, а *E. coli* – $5,47 \pm 0,71\%$ (табл. 2).

Таблица 2. Величины средних долей доминирующих респираторных патогенов и стандартная ошибка среднего значения по данным БУЗОО ГК БСМП №1 за период 2005-2018 гг.

Вид возбудителя	Среднее значение доли, % (M±m)	Вид возбудителя	Среднее значение доли, % (M±m)
<i>K. pneumoniae</i>	31,78±1,23	<i>S.epidermidis</i>	8,29±0,63
<i>S.aureus</i>	15,67±1,48	<i>C. albicans</i>	8,17±0,66
<i>P. aeruginosa</i>	12,40±0,95	<i>E. coli</i>	5,47±0,71

Построение интервального прогноза представительства *K. pneumoniae* в этиологии НП (рис. 1) позволяет ожидать, что в 2019 г. на долю *K. pneumoniae* придется 33,92%, в 2020 г. – 34,21%, в 2021 г. – 34,49%, ошибка прогноза составляет 4,21%, линия тренда – степенная. Таким образом, в ближайшие 3 года *K. pneumoniae* сохранит свое лидирующее положение в структуре респираторных патогенов.

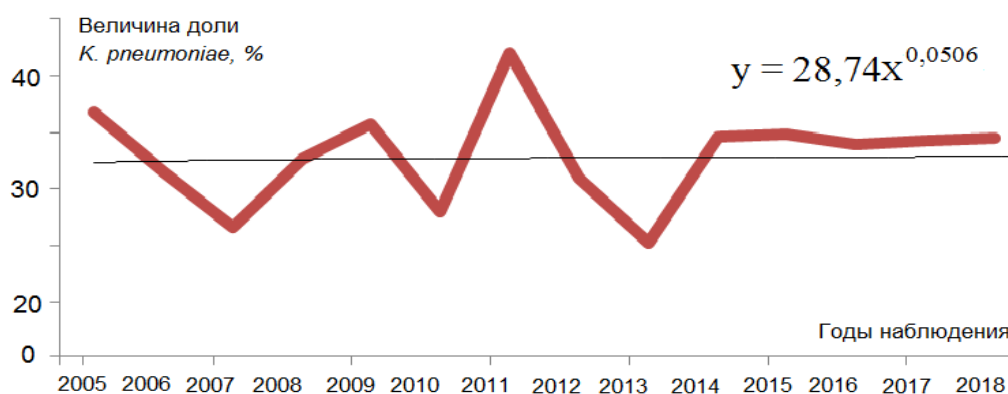


Рис. 1. Интервальное прогнозирование изменения величины доли *K. pneumoniae* в структуре этиологии нозокомиальной пневмонии. По оси X – год наблюдения, по оси Y – величина доли *K. pneumoniae* в %, линия тренда – степенная

В связи с этим, представляется особенно важным выявить потенциально наиболее эффективные АМП для лечения пациентов с НП, вызванной *K. pneumoniae*. При проведении ежегодного мониторинга качественных свойств какого-либо возбудителя методом гистограмм нами оценивается ряд параметров чувствительности резистентности к определенным антибактериальным препаратам. В 2018 г. оценивая качественные свойства «респираторной» *K. pneumoniae* удалось установить, что 75-100% перспектива эффективного использования при НП клебсиеллезной этиологии имеется только у цефоперазона/сульбактама (d=21,24 мм, M=25 мм, V₂₅=13 мм, V₇₅=26 мм при K=16 мм) и меропенема (d=17,34 мм, M=24 мм, V₂₅=0 мм, V₇₅=25 мм при K=16 мм), 50% вероятность отмечена у имипенема/циластатина (d=13,52 мм, M=16 мм, V₂₅=0 мм, V₇₅=25 мм при K=16 мм, табл. 3).

Таблица 3. Показатели гистограммы признаков чувствительности к антимикробным препаратам колоний *K. pneumoniae*, полученных из мокроты, в 2018 г.

Препарат	n	m	M	V ₂₅	V ₇₅	K
Цефтриаксон	253	1,58	0	0	0	21
Цефепим	201	2,86	0	0	0	18
Цефоперазон/сульбактам	99	21,24	25	13	26	16
Амикацин	270	10,09	10	0	21	17
Ципрофлоксацин	108	2,37	0	0	0	21
Левифлоксацин	140	5,69	0	0	5	17
Моксифлоксацин	60	1,58	0	0	23	18
Имипенем/циластатин	67	13,52	16	0	25	16
Меропенем	105	17,34	24	0	25	16

Примечание: n – количество исследований, m – среднее значение диаметра торможения зоны роста колоний исследуемого микроорганизма тестируемым препаратом (мм), M- медиана (мм), V_{25} – нижний квартиль (мм); V_{75} – верхний квартиль (мм), K – контрольное значение (мм)

Показатели чувствительности к другим АМП, заявленным в данном исследовании, как теоретически возможные для лечения больных с НП, вызванной *K. pneumoniae* [5], оказались критически низкими. В частности, перспектива успешного применения цефтриаксона, к которому зафиксированы $d=1,58$ мм, M, V_{25} , $V_{75}=0$ мм при K=21 мм и ципрофлоксацина $d=2,37$ мм, M, V_{25} , $V_{75}=0$ мм при K=21 мм может быть оценена как нулевая, а амикацина как не превышающая 25%-ную вероятность, так как $d=10,09$ мм, M=10 мм, $V_{25}=0$ мм, $V_{75}=21$ мм при K=17 мм.

Исходя из того, что для построения интервального прогноза требуется наблюдение не менее чем за 7-летний период [6], а в настоящем исследовании период наблюдения составил 14 лет, мы предприняли попытку построения прогнозных значений не только для оценки количественных свойств *K. pneumoniae*, но и для описания ее качественных характеристик (по величине d, табл. 4).

Таблица 4. Средние значения (d) диаметров зон торможения роста (мм) колоний *K. pneumoniae*, полученных из мокроты, за период с 2005-2018 гг.

Год	Препарат					
	цефтриаксон	цефоперазон\сульбактам	имипенем/циластатин	меропенем	амикацин	ципрофлоксацин
2005	2,56	21,71	19,19	20,00	5,86	9,46
2006	0,78	10,06	19,85	21,09	7,25	6,76
2007	1,91	-	19,37	21,22	9,52	13,45
2008	-*	16,87	21,70	19,70	11,60	13,81
2009	-	24,57	23,94	23,17	10,03	9,97
2010	4,20	-	24,26	21,37	10,52	7,60
2011	4,76	21,93	21,38	17,21	13,48	8,24
2012	1,33	20,29	15,60	13,70	15,64	8,18
2013	1,96	20,04	19,48	17,91	12,14	7,13
2014	0	20,70	15,36	3,30	12,12	3,88
2015	1,12	18,95	9,34	13,33	10,08	1,99
2016	2,55	19,67	25,50	13,98	12,27	3,26
2017	1,91	19,95	24,60	20,32	12,90	4,76
2018	1,58	21,24	13,52	17,34	10,09	2,37
K	21	16	16	16	17	21

Примечание. * – исследование не проводилось

Оценка динамики среднего значения диаметра зоны торможения роста колоний *K. pneumoniae* (d) показала, что наиболее значимым потенциалом эффективности обладают цефоперазон/сульбактам и имипенем/циластатин (рис. 2).

Так, значения прогнозных d на период 2019-21 гг. составили 21,29; 21,54 и 21,79 мм для цефоперазона/сульбактама (ошибка прогноза $\pm 3,56$) и 17,86, 17,61 и 17,36 мм для имипенема/циластатина при ошибке прогноза, равной $\pm 4,61$ мм. В то же время, интервальный прогноз показал снижение потенциала меропенема до 50%-го уровня, поскольку прогнозные значения d на ближайшие 3 года оказались равными 13,02; 12,43; 11,85 мм (ошибка прогноза $\pm 4,66$ мм), но и при этом отмечен некоторый рост потенциала амикацина, прогнозные значения d к которому составили 13,42; 13,74 и 14,57 мм (ошибка прогноза $\pm 2,17$). Значения d к ципрофлоксацину и в прогнозном формате оказались близкими к нулевому: 1,92; 1,22 и 0,51 мм при ошибке $\pm 2,38$.

Выводы

1. *K. pneumoniae* в этиологической структуре НП занимает лидирующее положение, на ее долю приходится $31,78 \pm 1,23\%$, что существенно больше, чем у других возбудителей НП.
2. Построение интервального прогноза величины долевого участия *K. pneumoniae* в этиологической НП позволило подтвердить ее лидирующее положение на период с 2019 по 2021 гг. с величинами долей, равными 33,92, 34,21 и 34,49%.

3. Прогноз динамики потенциала эффективности цефтриаксона, цефоперазона/сульбактама, имипенема/циластатина, меропенема, амикацина, ципрофлоксацина для лечения больных с НП показал, что потенциал эффективности в диапазоне 75-100% имеют цефоперазон/сульбактам, имипенем/циластин, 50% – меропенем, 25-50% – амикацин и ципрофлоксацин не имеет значимого уровня чувствительности для лечения пациентов с НП клебсиеллезной этиологии.

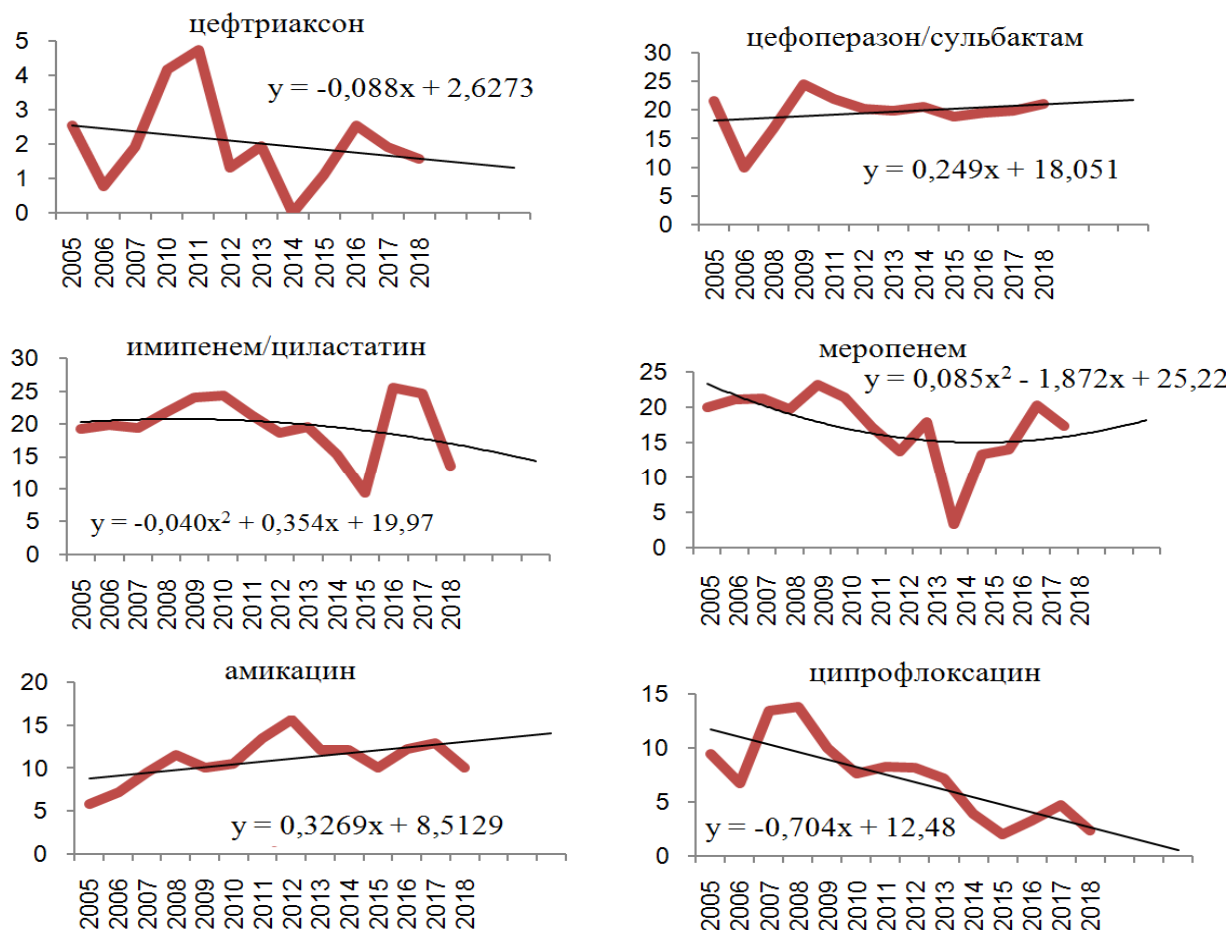


Рис. 2. Интервальное прогнозирование изменения среднего значения диаметра зоны торможения роста колоний *K. pneumoniae* под влиянием АМП. По оси X – год наблюдения, по оси Y – среднее значение диаметра зоны торможения роста колоний *K. pneumoniae* (мм), линия тренда – линейная во фрагментах с цефтриаксоном, цефоперазоном/сульбактамом, амикацином и ципрофлоксацином, с имипенемом/циластатином и меропенемом – полиномиальная

Литература (references)

1. Гудинова Ж.В. Дружелюбная статистика: анализ и прогнозирование: пошаговые инструкции: пособие для врачей, научных работников, студентов. – Омск: Изд-во ОмГМУ, 2007. – 56 с. [Gudinova Zh.V. *Druzheljubnaja statistika: analiz i prognozirovanie: poshagovye instrukcii: posobie dlja vrachej, nauchnyh rabotnikov, studentov*. Friendly Statistics: Analysis and forecasting: step-by-step instructions: a guide for doctors, researchers, and students. – Omsk: OmSMU Publishing House, 2007. – 56 p. (in Russian)]
2. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. 3-е изд. – М.: Медиасфера, 2006. – 312 с. [Rebrova O.Ju. *Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm Statistica. 3-e izd.* Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm Statistica. 3d ed. – Moscow, Mediasphere, 2006. – 312 p. (in Russian)]
3. Семина Н.А. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: метод. Рекомендации // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2004. – Т.6, №4. – С.

- 306-359. [Semina N.A. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. – 2004. – V.6, N4. – P. 306-359. (in Russian)]
4. Стецюк О.У., Решедько Г.К. Особенности определения чувствительности микроорганизмов диско-диффузионным методом. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2001. – Т.3, №4. – С. 348-354. [Stetsyuk O.U., Reshedko G.K. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. – 2001. – V.3, N.4. – P. 348-354. (in Russian)]
 5. Стречунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антимикробной химиотерапии. – Смоленск: МАКМАХ. – 2007. – 464 с. [Strachunskij L.S., Belousov Ju.B., Kozlov S.N. *Prakticheskoe rukovodstvo po antimikrobnoj himioterapii*. Practical guide to antimicrobial chemotherapy. – Smolensk: МАКМАХ, 2007. – 464 p. (in Russian)]
 6. Liapikon A., Valencia M., Torres A. et. al. Diagnosis and Treatment of Nosocomial Pneumonia // Respiratory System and Artificial Ventilation. – Springer: Milano, 2008. – P. 167-188.
 7. Lionel A.M., Richard G.W., Antonio A. et. al. American Thoracic Society /Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2005. – V.171. – P. 388-416.

Информация об авторах

Фоминых Стелла Геннадьевна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фармакологии, клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: stella_fominyh@mail.ru

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

Кальченко Елена Вячеславовна – ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: stella_fominyh@mail.ru

Гонношенко Василий Николаевич – ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: stella_fominyh@mail.ru

Хайкина Елена Витальевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: elenakhaykina@gmail.com

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ОБЗОРЫ

УДК 612.398.145.3

14.03.03 Патологическая физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2021.1.7

ВИДЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ И ГИБЕЛИ НЕРВНЫХ КЛЕТОК

© Бонь Е.И., Максимович Н.Е.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, 230009, ул. Горького, 80**Резюме*

Цель. Обобщение и систематизация данных литературы о видах повреждения и гибели нервных клеток.

Методика. Основой данного исследования стал обзор литературы по данной теме.

Результаты. При развитии процесса нейродегенерации происходит гибель преимущественно нервных клеток и активация глиального компонента нервной ткани. Подавляющее большинство нейронов при развитии нейродегенеративного процесса погибает не от прямого воздействия летального фактора, хотя его действие на начальных этапах не исключено, а в результате постепенного истощения защитных механизмов и активации программы самоуничтожения.

Заключение. Изучение видов и механизмов реализации клеточной гибели является важным и актуальным при проведении клинических исследований, экспериментальном моделировании и диагностике нейродегенеративных заболеваний.

Ключевые слова: нейродегенерация, нейроны, виды клеточной гибели, апоптоз, некроз, аутофагическая гибель, сенесценция, митотическая катастрофа

TYPES OF DAMAGE OF NERVOUS CELLS

Bon E.I., Maksimovich N.E.

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

Objective. Generalization and systematization of literature data on the types of damage and death of nerve cells.

Methods. The basis of this study was a review of the literature on this topic.

Results. With the development of the process of neurodegeneration, death of predominantly nerve cells and activation of the glial component of the nervous tissue occur. The vast majority of neurons during the development of the neurodegenerative process does not die from direct exposure to the lethal factor, although its effect at the initial stages is not excluded, but as a result of the gradual depletion of protective mechanisms and activation of the self-destruction program.

Conclusions. The study of the types and mechanisms of the implementation of cell death is important and relevant when conducting clinical studies, experimental modeling and diagnosis of neurodegenerative diseases.

Keywords: neurodegeneration, neurons, types of cell death, apoptosis, necrosis, autophagic death, senescence, mitotic catastrophe

Введение

Актуальным для адекватной характеристики повреждения нейронов и глиии является оценка видов их гибели. Существует несколько видов клеточной смерти: апоптоз, аутофагическая гибель, сенесценция, некроз и митотическая катастрофа [1-10].

Сенесценция является формой остановки клеточного цикла в эмбриогенезе, росте опухоли, при старении. В период антенатального онтогенеза находящиеся в состоянии сенесценции клетки апикального эктодермального гребня и нервной пластинки обеспечивают процессы роста и дифференцировки нервной ткани. Имеются предположения, что сенесценция является запрограммированным механизмом, обеспечивающим развитие организма [1, 8, 10].

Для аутофагии характерны деструктивные изменения органелл, вызванные аутофагосомами. Морфологически аутофагическая гибель проявляется частичной конденсацией хроматина, пикнозом ядра, появлением аутофагосом и аутофаголизосом, деформацией аппарата Гольджи, расширением цистерн эндоплазматической сети, а также увеличением проницаемости мембран митохондрий. При данном типе клеточной гибели не наблюдается фрагментации ядра и клетки, отсутствует деградация ДНК до нуклеосомного уровня, характерна сохранность цитоскелета, в отличие от апоптоза отсутствует активация каспаз. Активирующими факторами аутофагической гибели клетки являются: недостаток питательных веществ, наличие поврежденных органелл, белков с измененной структурой вследствие окислительного или токсического стресса, как реакция на голодание, при реализации реакций иммунной защиты [1, 11, 12].

Митотическая катастрофа – особая форма гибели клеток с признаками патологии митоза – отставанием хромосом в мета- и анафазе, наличием мультиполюсных и многогрупповых мета- и анафаз. Данный тип клеточной смерти появляется как в процессе митоза, так и в интерфазе.

Наиболее частой причиной митотической катастрофы является нарушение функционирования G₂-чекпойнта – контрольной точки при переходе из фазы G₂ к митозу. Это определяет судьбу клетки в зависимости от эффективности репликации ДНК. Нарушения взаимодействия белков чекпойнта приводят к гибели клеток при прохождении митоза вследствие невозможности восстановления повреждений ДНК. Другой механизм, ведущий к митотической катастрофе – повреждение микротрубочек и изменение веретена деления. Этот процесс можно моделировать с использованием колхицина, винбластина или винкристина.

Аномалии митоза могут быть причиной образования жизнеспособных полиплоидных клеток или гибели с участием каспаз. В таких клетках наблюдаются микро- и многоядерность. При митотической катастрофе обычно отсутствуют межнуклеосомные разрывы ДНК, выявляемые TUNEL-методом. Образование одного или нескольких микроядер является морфологическим маркером митотической катастрофы. Однако при апоптозе и некрозе подобные структуры также могут обнаруживаться.

Митотическая катастрофа может быть выявлена с помощью световой и электронной микроскопии, а также иммуногистохимических методов, позволяющих изучать распределение маркеров p53, Ki-67, пеницетрина, гамма-тубулина. Митотическая катастрофа инициируется нарушением функционирования митотического аппарата во время M-фазы клеточного цикла [1, 13].

Апоптоз – запрограммированная смерть клетки. Явление апоптоза играет важную роль в разрушении клеток в процессе эмбрио- и органогенеза, а также при инволюции органов и тканей в стареющем организме, при иммунном ответе и других процессах. Апоптоз является энергозависимым процессом [1, 14-17].

Цель обзора – обобщение и систематизация данных литературы о видах повреждения и гибели нервных клеток.

Структурные особенности апоптоза

При апоптозе происходит уменьшение размеров клетки, цитоплазма становится более плотной, органеллы располагаются ближе друг к другу под действием энзима фермента транскляминазы. Хроматин становится более плотной, наблюдается распад ядра, а затем и всей клетки на отдельные фрагменты – апоптотические тельца.

Физиологическая роль апоптоза: 1) контролирует численность клеток в органах и тканях; 2) участвует в регуляции иммунных механизмов организма: устранение инфицированных вирусами клеток; опухолевых клеток (взаимодействие Fas-R и Fas-L); активности воспалительного процесса и иммунного ответа путем стимуляции гибели активированных Т-лимфоцитов; препятствует развитию аутоиммунного повреждения забарьерных органов (яичко, глаз), имеющих рецепторы Fas-L, взаимодействующие с Fas-R аутореактивных Т-лимфоцитов, проникая в них, погибают вследствие апоптоза из-за их взаимодействия с лимфоцитов; элиминации аутореактивных Т- и В-лимфоцитов.

Выделяют следующие стадии апоптоза: 1) стадия индукции (особенности зависят от характера действующего на клетку стимула); 2) эффекторная стадия (включаются внутриклеточные

механизмы гибели клетки); 3) стадия деградации (разрушение жизненно важных клеточных компонентов с возникновением морфологических признаков апоптоза).

Реализация апоптоза происходит при участии ферментов – каспаз. Выделяют 2 группы каспаз: 1) иницирующие каспазы (2,-8,-9,-10), которые активируются в ответ на действие стимулов, запускающих апоптоз; 2) эффекторные каспазы (3,-6,-7) активируются иницирующими каспазами. Каспазы являются цистеиновыми протеазами, расщепляющими субстраты по месту расположения в молекуле также аспарагиновых остатков [17]. Мишенями для эффекторных каспаз являются: белки, участвующие в транскрипции и репарации ДНК, такие как поли-(АДФ-рибозо) полимеразы; белки ядра (ламинин А); белки цитоскелета (фодрин и гельзолин); ингибитор ДНКазы. Функция каспаз контролируется семейством белков, получившим название «протеиновые ингибиторы апоптоза». Представители этого семейства протеинов связываются с каспазами-3, -7 и -9 и ингибируют их активацию.

Пути запуска апоптоза: через активацию «рецепторов смерти» (death receptors, DR); митохондриальный (выход цитохрома с в цитоплазму, активация АРАФ-1 (apoptotic protease activating factor) и формирование апоптосомы, опосредованное действие белка p₅₃); через клеточную мембрану: опосредованное системой «перфорин-гранзим»; путем экспрессии генов промоторов апоптоза Bad, Bax, Bcl, p₅₃ или ингибирования антиапоптозных генов – Bcl, Bcl-XL и др. Путь запуска апоптоза через активацию мембранных «рецепторов смерти». На клеточных мембранах имеются специальные «рецепторы смерти» (DR – Death Receptors). К ним относятся Fas-рецептор (Fas-R), рецептор для фактора некроза опухоли-α (TNF-R – tumor necrosis factor-receptor) и рецепторы смерти: DR₃, DR₄ и DR₅.

Взаимодействие Fas-лиганда (Fas-L) с Fas-R, TNF-α с TNF-R или TRAIL (TNF-related apoptosis inducing ligand, лиганд, индуцирующий апоптоз, связанный с TNF-α), с DR₄ или DR₅ вызывает агрегацию этих рецепторов. Fas-L является протеином клеточной мембраны семейства TNF, представлен на цитотоксических Т-лимфоцитах и NK-клетках, а также на клетках «иммуноприлежавших органов» и на клетках злокачественных опухолей. Он может временно появляться на других клетках под действием провоспалительных цитокинов [1, 14].

После взаимодействия рецептора смерти с соответствующим лигандом происходит агрегация рецепторов смерти, после чего к цитоплазматическим участкам (доменам) агрегированных рецепторов смерти направляются особые адаптерные протеины: FADD (Fas-associated protein with death domain), лиганды TRADD (TNF-R-adaptor-protein with death domain), которые взаимодействуют с TNF-R. Образовавшийся комплекс активирует иницирующие каспазы (прокаспаза-8 или -10), которые активируют сначала эффекторную каспазу-3, а затем каспазы-6 и 7 [1, 17].

Митохондриальный путь запуска апоптоза. Существует митохондриальный механизм усиления функции эффекторных каспаз. При этом каспаза-3 в активном состоянии расщепляет протеин цитоплазмы Bid, который затем перемещается к митохондрии и встраивается в мембрану, что приводит к освобождению цитохрома с из митохондрий. Он активирует АРАФ-1 и прокаспазу-9 с последующей прокаспазы-3, 6 и 7 [17].

Причинами, запускающими апоптоз через изменение функции митохондрии, являются: дефицит факторов роста в окружающей клетку среде; увеличение образования в клетке активных форм кислорода; деструкция ДНК; воздействие глюкокортикоидов на лимфоциты, тимоциты и др. Под влиянием этих стимулов изменяется функция протеинов, относящихся к семейству Bcl-2. Протеины этого семейства делятся на 2 класса. Протеины 1-го класса ингибируют апоптоз. Они погружены в наружную мембрану митохондрий и регулируют проницаемость мембраны, а также уменьшают образование АФК. Представителями этого класса протеинов являются Bcl-2 и Bcl-x_L. Протеины 2-го класса семейства Bcl-2 стимулируют развитие апоптоза. Эти протеины находятся в цитозоле, но затем перемещаются к мембране митохондрий, где взаимодействуют с представителями первого класса – протеинами Bcl-2 и Bcl-x_L, ингибируя их. Членами протеинов второго класса семейства Bcl-2 являются Bid, Bad, Bax и др [14].

Активация представителей второго класса Bcl-2 вызывают повышение проницаемости внутренней мембраны митохондрий, что приводит к набуханию матрикса митохондрий и разрыву наружной мембраны. При подавлении функции членов семейства Bcl-2, ингибирующих апоптоз, может образоваться «неселективный мегаканал» в мембране митохондрий, увеличивающий проницаемость мембраны, что приводит к освобождению цитохрома с и белка DIABLO из митохондрий в цитозоль.

Поступивший в цитозоль цитохром с взаимодействует с АРАФ-1, привлекая каспазу-9, что приводит к формированию комплекса протеинов – апоптосомы. АТФ активирует каспазу-9. Протеин DIABLO инактивирует протеиновые ингибиторы апоптоза, что ведет к активации

каспазы-3 [17]. Путь запуска апоптоза системой «перфорин-гранзим». Этот путь запуска апоптоза играет роль в реализации механизма гибели клеток-мишеней под влиянием цитотоксических Т-лимфоцитов и НК-клеток. После распознавания клетки-мишени цитотоксические Т-лимфоциты и НК-клетки с помощью перфорина вызывают образование поры в ее плазматической мембране, через которую поступает гранзим В, активирующий каспазу-3 [10, 15].

Путь запуска апоптоза, связанный с действием белка p_{53} и других промоторов апоптоза. Белок p_{53} , играющий важнейшую роль в цитопroteкции, постоянно образуется в различных клетках. В нормальных клетках содержание белка p_{53} незначительно вследствие его быстрой деградации после образования. Повреждение ДНК вызывает стабилизацию белка p_{53} , что увеличивает его концентрацию в цитозоле.

Протеин p_{53} относится к факторам транскрипции. Он может связываться с промоторами ряда важнейших генов: с геном белка p_{21} , активируя его, что приводит к образованию его продукта, ингибирующего циклинзависимые киназы, «останавливающие» клетку в стадии клеточного цикла G_1 и G_2 . При несостоятельности репарации ДНК p_{53} через активацию соответствующего гена увеличивает образование протеина Вах, который запускает апоптоз посредством изменения функции митохондрий. Протеин p_{53} также стимулирует образование свободных радикалов, изменяющих состояние мембраны митохондрий и вызывают освобождение цитохрома с в цитозоль. Кроме того, при нарушении репарации ДНК протеин p_{53} увеличивает образование Fas-R, облегчая его транспорт из комплекса Гольджи к клеточной мембране, что активирует апоптоз под воздействием Fas-лиганда [1, 15-19].

Некроз – процесс клеточной гибели, для которого характерно набухание клетки, нарушение целостности цитолеммы, деградация органелл и ДНК. Некроз необратим и развивается после чрезмерного повреждения клетки, вызванного гипоксией и/или действием свободных радикалов, не зависит от энергоснабжения и межклеточной сигнализации. Некроз обычно останавливают по деструкции клеточных мембран с применением электронной микроскопии [1, 8, 10, 20].

Подходы к классификации повреждения и гибели нервных клеток

При развитии процесса нейродегенерации происходит гибель преимущественно нервных клеток и активация глиального компонента нервной ткани. Подавляющее большинство нейронов при развитии нейродегенеративного процесса погибает не от прямого воздействия летального фактора, хотя его действие на начальных этапах не исключено, а в результате постепенного истощения защитных механизмов и активации программы самоуничтожения [1, 8, 10]. Первые исследования необратимых деструктивных изменений, происходящих в клетках, начали проводиться вскоре после разработки клеточной теории. В 1990 г. P.G. Clarke предложил классификацию типов клеточной гибели, актуальную в настоящее время: I – апоптоз, II – аутофагия, III – нелизосомальная клеточная гибель – соответствует некрозу.

В 2005 г. Номенклатурным комитетом по клеточной гибели (Nomenclature Committee on Cell Death, NCCD) рекомендована классификация, в которой дополнительно охарактеризованы другие варианты гибели клеток. Согласно современным представлениям клетка может считаться мертвой в случае выявления одного из трех морфологических и молекулярных критериев: потеря целостности цитоплазматической мембраны, полная фрагментация клетки (в том числе ее ядра) с формированием отдельных апоптотических телец и поглощение погибшей клетки (или ее фрагментов) другой клеткой [1, 8, 10, 21-25].

В тоже время, для поврежденных нейронов головного мозга характерно сморщивание перикарионов с последующим колликационным или коагуляционным некрозом [15]. Для точного определения типа клеточной смерти необходимо использовать морфологические методы, в первую очередь электронную микроскопию. Рекомендуется сочетание не менее двух методов исследования: метода визуализации морфологических изменений и определения биохимических изменений внутри клетки [1, 8, 10, 21-25].

Заключение

Таким образом, к основным видам клеточной гибели относят апоптоз, некроз, аутофагию, сенесценцию и митотическую катастрофу. В основу этой современной классификации положены морфологические и молекулярные (биохимические) критерии гибели клетки, функциональные аспекты (регулируемая или акцидентальная гибель, физиологическая или патологическая) и иммунологическая характеристика процесса (иммуногенная и неиммуногенная клеточная смерть).

Изучение видов и механизмов реализации клеточной гибели, а также перехода нейронов из одного функционального состояния в другое (нормохромия, гиперхромия, гипохромия) является важным и актуальным при экспериментальном моделировании, проведении клинических исследований и диагностике нейродегенеративных заболеваний.

Литература (references)

1. Коржевский Д.Э., Григорьев И.П., Колос Е.А. Молекулярная нейроморфология. Нейродегенерация и оценка реакции нервных клеток на повреждение. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2015. – 110 с. [Korzhevsky D.E., Grigoriev I.P., Kolos E.A. *Molekulyarnaya neyromorfologiya. Neyrodegeneratsiya i otsenka reaktsii nervnykh kletok na povrezhdeniye*. Molecular neuromorphology. Neurodegeneration and assessment of the response of nerve cells to damage. – Saint-Petersburg: SpetsLit, 2015. – 110 p. (in Russian)]
2. Clarke P.G. Developmental cell death: morphological diversity and multiple mechanisms // *Anatomy Embryology*. – 1990. – N181. – P. 195-201.
3. Dixon S., Lemberg K.M., Lamprecht M.R. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death // *Cell*. – 2012. – N149. – P. 1060-1072.
4. Doitsh G., Galloway N.L., Geng X. Cell death by pyroptosis drives CD4 T-cell depletion in HIV-1 infection // *Nature*. – 2014. – N505. – P. 509-514.
5. Fletcher G.C., Xue L., Passingham S.K., Tolkovsky A.M. Death commitment point is advanced by axotomy in sympathetic neurons // *Cell Biology*. – 2000. – N50. – P. 741-754.
6. Friedmann Angeli J.R., Schneider M., Proneth B. Inactivation of tin ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice // *Nature Cell Biology*. – 2014. – N16. – P. 1180-1191.
7. Gorman A.M. Neuronal cell death in neurodegenerative diseases: recurring themes around protein handling // *Cell Molecular Medicine*. – 2008. – N12. – P. 2263-2280.
8. Hotchkiss R.S., Strasser A., McDunn J.E., Swanson P. E. Cell death // *English Medicine*. – 2009. – N361. – P. 1570-1583.
9. Martin L.J. Mitochondrial and cell death mechanisms in neurodegenerative diseases // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2010. – N3. – P. 839-915.
10. Martin L.J., Al-Abdulla N., Brambrink A.M. Neurodegeneration // *Brain Research Bulletin*. – 1998. – N46. – P. 281-309.
11. Nixon R. A., Yang D. S. Autophagy and neuronal cell death in neurological disorders // *Cold Spring Harbor Perspective Biology*. – 2012. – N4. – P. 210-219.
12. Larsen K.E., Fon E.A., Hastings T.G. Methamphetamine-induced degeneration of dopaminergic neurons involves autophagy and upregulation of dopamine synthesis // *Neuroscience*. – 2002. – N22. – P. 8951-8960.
13. Caruso R., Fedele F., Luciano R. Mitotic catastrophe in malignant tumors: the pathologist's viewpoint // *Ultrastructural Pathology*. – 2011. – N2. – P. 66-71.
14. Kerr J.F., Wyllie A., Currie A.R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics // *British Journal of Cancer*. – 1972. – N26. – P. 239-257.
15. Degterev A., Huang Z., Boyce M. Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury // *Natural Biology*. – 2005. – N1. – P. 112-119.
16. Boya R., Gonzalez-Polo R. A., Casares N. Inhibition of layers apoptosis // *Molecular Cell Biology*. – 2005. – N25. – P. 1025-1030.
17. Bressenot A., Marchal S., Bezdetsnaya L. Assessment of apoptosis by immunohistochemistry to active caspase-3, active caspase-7, or cleaved PARP in layer cells and spheroid and subcutaneous xenografts of human carcinoma // *Cytochemistry*. – 2009. – N57. – P. 289-300.
18. Holubec H., Payne C.M., Bernstein H. Assessment of apoptosis by immunohistochemical markers compared to cellular morphology // *Histochemistry and Cytochemistry*. – 2005. – N53. – P. 229-235.
19. Madeo F., Frohlich E., Frohlich K. U. A yeast mutant showing diagnostic markers of early and late apoptosis // *Cell Biology*. – 1997. – N139. – P. 729-734.
20. Cho Y.S., Challa S., Moquin D. Phosphorylation-driven assembly of the RIP1- RIP3 complex regulates programmed necrosis and virus-induced inflammation // *Cell*. – 2009. – N137. – P. 1112-1123.
21. Clarke P.G., Clarke S. Nineteenth century research on cell death // *Oncology*. – 2012. – N34. – P. 139-145.
22. Kroemer G., El-Deiry W.S., Golstein P. Nomenclature Committee on Cell Death Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death // *Cell Death Differentiation*. – 2005. – N2. – P. 1463-1467.
23. Kroemer G., Galluzzi L., Vandenabeele P. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009 // *Cell Death Differentiation*. – 2009. – N16. – P. 3-11.
24. Galluzzi L., Bravo-San Pedro J.M., Vitale I. Essential versus aspects of cell death: recommendations of the NCCD //

Cell Death Differ. – 2015. – N22. – P. 58-73.

25. Galluzzi Vitale I., Abrams J.M. Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death // Cell Death Differentiation. – 2012. – N19. – P. 107-120.

Информация об авторах

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

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.831.31-005.4.-092.913:618.33

14.03.03 Патологическая физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2021.1.8

EFFECT OF HYPOXIA ON MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF BRAIN NEURONS AND MOLECULAR MARKERS OF ISCHEMIC HYPOXIA

© Bon E.I., Zimatkin S.M., Maksimovich N.E.

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

Abstract

Objective. Generalization and systematization of literature data on the effect of hypoxia on morphofunctional characteristics of brain neurons and molecular markers of ischemic hypoxia.

Methods. The basis of this study was a review of the literature on this topic.

Results. Ischemic hypoxia causes similar structural and metabolic disorders in neurons in different parts of the cerebral cortex, the severity and rate of development of which depends on the phylogenetic age of the formation. To a greater extent, violations are expressed in the neocortex, the neurons of which are most sensitive to a lack of oxygen due to the high level of energy consumption. Hyperchromic wrinkled neurons – cells with an abnormal shape and size can act as a marker of the severity of dystrophic processes. Violations of their ultrastructure (swelling of mitochondria, disorganization of the cisterns of the endoplasmic reticulum and the Golgi complex) also indicate ischemic damage. A number of molecular markers, such as neuron-specific enolase, neuroglobin, heat shock proteins, make it possible to assess the depth and severity of hypoxic damage.

Conclusion. Further study of the pathogenesis and consequences of cerebral ischemia will serve as a fundamental basis for improving methods of diagnosis, prevention, treatment and assessment of the effectiveness of the methods used to correct this pathology.

Keywords: hypoxia, brain neurons, molecular markers

ВЛИЯНИЕ ГИПОКСИИ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НЕЙРОНОВ МОЗГА И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ ИШЕМИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

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

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, 230009, ул. Горького, 80

Резюме

Цель. Обобщение и систематизация данных литературы о влиянии гипоксии на морфофункциональные характеристики нейронов мозга и молекулярных маркерах ишемической гипоксии.

Методика. Основой данного исследования стал обзор литературы по данной теме.

Результаты. Ишемическая гипоксия вызывает сходные структурные и метаболические нарушения в нейронах разных отделов коры головного мозга, выраженность и скорость развития которых зависят от филогенетического возраста образования. В большей степени нарушения выражены в неокортексе, нейроны которого наиболее чувствительны к недостатку кислорода из-за высокого уровня энергозатрат. Гиперхромные сморщенные нейроны – клетки аномальной формы и размера могут выступать маркером тяжести дистрофических процессов. Нарушения их ультраструктуры (набухание митохондрий, дезорганизация цистерн эндоплазматического ретикулума и комплекса Гольджи) также указывают на ишемическое поражение. Ряд молекулярных маркеров, таких как нейронспецифическая енолаза, нейроглобин, белки теплового шока, позволяют оценить глубину и тяжесть гипоксического повреждения.

Заключение. Дальнейшее изучение патогенеза и последствий церебральной ишемии послужит фундаментальной основой для совершенствования методов диагностики, профилактики, лечения и оценки эффективности методов коррекции данной патологии.

Ключевые слова: гипоксия, нейроны головного мозга, молекулярные маркеры

Introduction

Cerebral hypoxia is a universal mechanism of death of the body both in local circulatory disorders (ischemic or hemorrhagic stroke) and due to other causes of exogenous (deficiency or excess of oxygen in the atmosphere) and endogenous nature (cardiovascular, respiratory pathology, anemia and hemoglobin inactivation, violation of oxygen utilization by enzymes). Brain hypoxia occurs with various intoxications – alcohol dependence and tobacco smoking (due to the pathology of mitochondrial respiration), encephalitis, meningitis (due to circulatory disorders). The most common type of cerebral hypoxia is ischemic hypoxia, which is a variant of circulatory hypoxia. Ischemic brain lesions are leading not only as the causes of its pathology (85% of all strokes are due to cerebral ischemia), and as one of the leading causes of death (about 6 million people in the world annually) and disability [28]. Even short-term cerebral ischemia leads to deep damage to the nervous tissue due to insufficient oxygenation of neurons, decreased energy production, impaired transport of potential-determining ions, changes in the acid-base state, excitotoxicity, oxidative stress and apoptosis [1, 3, 10-12, 31].

The leading links in the pathogenesis of cerebral ischemic hypoxia are energy deficiency and excess metabolic products accumulating in the ischemic zone. These processes lead to a decrease in plastic processes, the development of degenerative, atrophic and necrotic changes in neurons. The neurons of the brain are most sensitive to the lack of oxygen, but the severity of the changes depends on the phylogenetic age of the formation. The leading role in neurodegenerative processes in the brain during its ischemic hypoxia is played by such factors as disturbance of intracellular calcium homeostasis, aspartate, glutamate, and GABAergic signal transduction, inflammation with the release of cytokines and overproduction of oxygen radicals. Their combined action leads to neuronal apoptosis [3, 5, 6, 9, 12, 14, 21, 26].

The aim of this work was to analyze and summarize the literature data on the effect of ischemic hypoxia on the morphological and metabolic characteristics of neurons in phylogenetically different parts of the brain, as well as to provide an overview of molecular markers of hypoxia.

Morphological disorders

At the morphological level, with cerebral hypoxia, edema is observed. An early manifestation of edema is the appearance of signs of impaired microcirculation: stasis, plasma impregnation and necrobiotic changes in the walls of blood vessels of the brain, an increase in their permeability, and the release of plasma into the pericapillary space [5, 8]. When modeling ischemic hypoxia in rats, degenerative processes in the white matter of the brain were revealed. The most pronounced disorders were noted in the temporoparietal region of the neocortex, internal capsule, caudate nucleus, and thalamus. These results are similar to those obtained in the clinic when studying the consequences of ischemic stroke in humans. Abnormal white matter includes microglial infiltration, astrocytosis, neuronal and axonal degeneration, and demyelination. The destruction of white matter entails necrosis of the neuronal bodies [3, 13, 24].

At the same time, there is also feedback. When the perikarion of a neuron is damaged under the influence of the resulting decay products, the microtubules of the dendritic-spiny apparatus disappear. Dendrites undergo dystrophic changes and exhibit enhanced endocytosis, capturing fragments of neural structures in contact with them. Such endocytosis is interpreted as phagocytosis, which is an expression of biological disinhibition and aimed at replenishing the trophic deficit in damaged nerve cells and their processes. Phagocytosis is not only parts of destroyed, but also dendrites of reversibly altered nerve cells. At the same time, excessive phagocytosis leads to degeneration of dendrites, and then neurons due to the accumulation of a large amount of phagocytized material in them. This is also facilitated by insufficient supply of trophic factors to neurons through damaged dendrites, antegrade supply of pathogenic substances from the axons of pathologically altered neighboring neurons and retrograde supply from altered dendrites (transneuronal degeneration). When neurons are damaged, microglia and lemmocytes are disinhibited and the properties of macrophages appear in them in relation to the degenerating neuron and its processes. During cerebral ischemia in rats in the neocortex, a decrease in the size of neurons, a change in their shape (polygonal, elongated, expansion and tortuosity of the apical process), the appearance of satellitosis and neuronophagy were revealed. Disorganization of the cell layers and a significant increase in the size of the perikaryons of neurons, the loss of the clarity of their contours and deformation are also noted in the field cortex. Chromatolysis, karyopycnosis, swelling of nuclei and their displacement to the periphery of the perikarion, apoptotic changes are observed [15-17, 22, 23, 25, 32].

In the subcortical nuclei of the brain, wrinkling of neurons, changes in the size and shape of their nuclei, perikarions and neuropil are noted. In general, histological changes are similar in phylogenetically different parts of the brain, but their degree and time of appearance vary. There is a direct relationship between the metabolic rate and the sensitivity of the brain region to hypoxia [18, 19].

At the electron microscopic level, changes are noted in the mitochondria of neurons: swelling, destruction of their cristae, uneven distribution in the cytoplasm, which indicates a violation of the energy supply of neurons. A decrease in the number of mitochondria is caused by a violation of the integrity of the outer and inner membranes due to a violation of the permeability to cations, which leads to edema and rupture. Active swelling of mitochondria is associated with the work of the electron transport chain. There is an expansion of the tubules of the granular and smooth endoplasmic reticulum, a change in their structure, disintegration into small granules, the appearance of large vacuoles and loops. Free ribosomes predominate, forming extensive clusters. This is one of the manifestations of the energy deficit that forms in the cell, since the fixation of ribosomes to the membranes of the rough endoplasmic reticulum with the participation of the riboforin protein is an energy-dependent process. Under conditions of ischemic action, the neuron reduces the export of protein and seeks to direct it for internal needs. Disorganization of the granular endoplasmic reticulum leads to the accumulation of newly formed proteins in the cytoplasm. As cell hypoxia and acidosis increase, their denaturation increases. In the Golgi complex, the expansion of cisterns due to water accumulation and their partial fragmentation are noted. The total number of lysosomes increases, and their sizes increase. There is an exit into the cytoplasm and activation of hydrolytic enzymes of lysosomes – cathepsin, ribonuclease, acid phosphatase, deoxyribonuclease, hyaluronidase and other enzymes, which leads to autolysis [17-19, 22, 23, 25, 32].

Cerebral ischemia is characterized by the appearance of hyperchromic and hyperchromic shriveled neurons. Although hyperchromic shriveled neurons have been studied by many authors, nevertheless, information about them is very contradictory and it is rather difficult to judge the essence and functional significance of this phenomenon from them, especially since similar changes in cells can sometimes occur as artifacts. So, posthumous shriveling of ganglionic elements can be the result of improper fixation and autolysis of nervous tissue, as well as a consequence of drying out or mechanical compression of the material during its extraction. Under normal conditions, only a few hyperchromic and hyperchromic shriveled neurons are found in the brains of animals and humans. Their number can increase significantly under experimental influences and pathological conditions. There are opinions according to which the shrinking of hyperchromic neurons is associated with a decrease in their functional activity and reflects the processes of inhibition occurring in them.

The low functional activity of hyperchromic shriveled neurons is confirmed by the results of electron microscopic and autoradiography studies, which showed a 2-fold decrease in the rate of excretion of newly synthesized RNA from the nucleus into the cytoplasm of the cell. The process of wrinkling itself is manifested primarily by a decrease in the perikaryons of neurons, they lose their characteristic rounded shape and become angular. Degenerative atrophy of neurons occurs, the biological meaning of which is adaptation to long-term conservation in unfavorable conditions. Hyperchromic neurons are often regarded as hypoxic-altered cells. The appearance of shriveled dark cells in hypoxic and anoxic conditions is a universal manifestation of pathological conditions of neurons, reflecting the severity of damage due to deep energy deficiency caused by damage to mitochondria, changes in the water-electrolyte balance and acid-base state, leading to irreversible consequences for the cell. So, with total cerebral ischemia, neurons with initial signs of hyperchromic after 1 hour of ischemia turn into shriveled hyperchromic neurons, followed by colliquation and coagulation necrosis after 1 day. Morphological changes (wrinkling of neuronal perikaryons) revealed in conditions of total ischemia 1 day after modeling are generally similar to those in subtotal 1-hour ischemia, but more pronounced. Thus, with total ischemia at the 60th minute, normochromic neurons were absent, hyperchromic neurons were practically absent, a large proportion of the cell population consisted of hyperchromic shriveled neurons (fig. 1, 2).

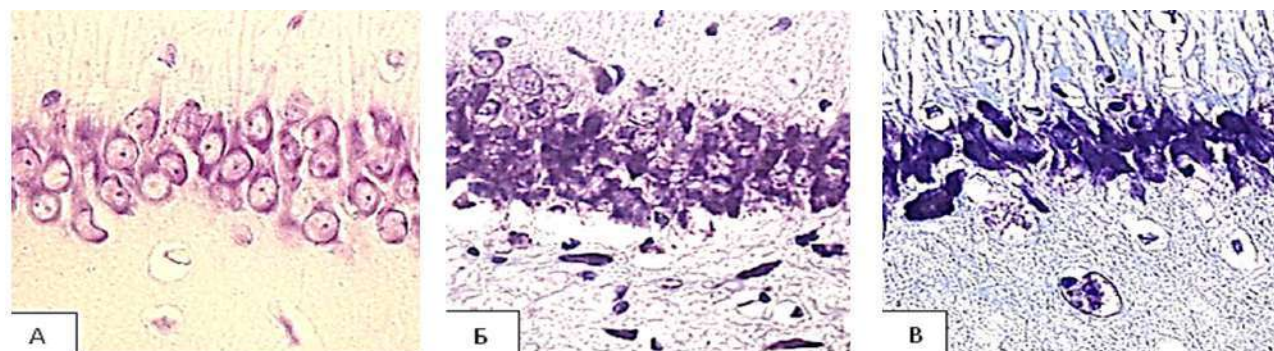


Fig. 1. Neurons of the pyramidal layer of the CA1 field of the rat hippocampus. A – control, B – SCI 1 hour, C – SCI 1 day, Nissl staining. Magnification Ч40. Digital micrograph. SCI – subtotal cerebral ischemia

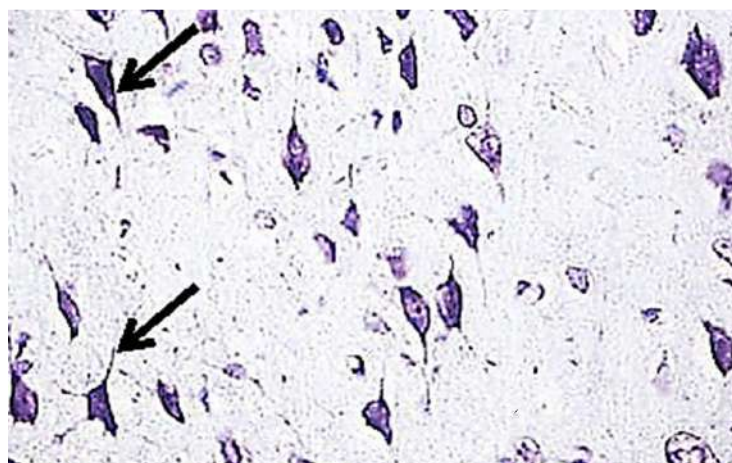


Fig. 2. Hyperchromic shriveled neurons in neocortex, Nissl staining. Magnification Ч40. Digital micrograph

The shriveling of neurons is probably the result of a sharp disruption of its water-salt metabolism and the loss of a significant amount of water. In this case, the cytoplasm and nucleus of the cell decrease in volume, which leads to an increase in the density of the organelles in them, and in particular of the ribosomes (and RNA, respectively) and hyperchromatosis. In addition, there is a fragmentary thickening and thickening of the hyaloplasm of these neurons, which is clearly visible on electronograms. At the electron microscopic level, compaction of organelles is observed in their cytoplasm. There is a displacement of the nucleolus to the periphery of the nucleus and an increase in the concentration of ribonucleoproteins due to their release from the nucleolus. A number of ideas have been put forward that the nature of hyperchromic neurons is associated with dysfunction of the efficient storage of energy by the hyaloplasm, which fills the intracellular space between organelles. These cells are formed as a result of an unprogrammed phase change in the hyaloplasm, are capable of restoring normal functioning, and in case of death, they are phagocytized by microglia. According to the literature, the life cycle of hyperchromic neurons can be divided into two periods. The first period is characterized by a paranecrotic state. In some cases, dark cells come out of this state and turn into normochromic ones. In other cases, the phenomena characterizing the first period progress, dark cells degenerate and are eliminated by subsequent colliquation and coagulation necrosis.

In hyperchromic cells that actively synthesize protein, the activation of the genetic apparatus occurs, comparable to a stress situation at the genome level. Under these conditions, there is a high probability of a failure in the mechanisms of regulation of gene activity. The consequence of such a failure can be "chaotic" expression, leading to cell transformation and programmed cell death – apoptosis.

Thus, shriveling of neurons should be considered as a severe pathological condition, sometimes irreversible and leading to the death of neurons. It is possible that shrunken neurons are formed not from hyperchromic, but directly from normochromic neurons. In any case, one should clearly distinguish between "dark" hyperchromic non-shriveled and "dark" hyperchromic shriveled neurons. At the same time, the functional activity of the former is increased, and the latter is depressed [1].

Disorders of neuronal metabolism

Ischemic hypoxia causes deep and varied disorders of neuronal metabolism. A decrease in the activity of succinate dehydrogenase is noted, indicating the inhibition of aerobic oxidation of succinate in the electron transport chain of mitochondria, as well as the activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase – the manifestation of inhibition of the pentose phosphate pathway, NADH dehydrogenase and NADPH dehydrogenase – as a manifestation of the inhibition of mitochondrial and extramitochondrial energy processes. At the same time, an increase in the activity of lactate dehydrogenase occurs in the cytoplasm of neurons, indicating an increase in the activity of the late stages of glycolysis, which are necessary to maintain the vital activity of neurons. An increase in the activity of the marker enzyme of lysosomes, acid phosphatase, is noted as a sign of destruction of organelle membranes and intensification of autophagy processes, which are most pronounced in the neocortex [5, 14, 27].

Molecular markers of ischemic hypoxia

There are a number of molecular markers used to detect ischemic hypoxia. The enzyme neuron-specific enolase (NSE) belongs to the group of enolase enzymes involved in glycolysis. It is a highly specific marker of neuronal death. Neuron-specific enolase characterizes the degree of hypoxic brain damage. Its activity increases significantly during hypoxia, and the high rate of its increase is associated with an unfavorable prognosis of the pathological process. Determinations of NSE in cerebrospinal fluid or serum provide valuable information about the severity of neuronal damage and violations of the overall integrity of the blood-brain barrier [30].

Neuroglobin, a member of the family of globin proteins of the nervous system, is involved in maintaining gas homeostasis of the cell. It is an intracellular hemoprotein that has a high ability to bind oxygen, as a result of which it increases the availability of oxygen to the brain and provides its protection during hypoxia. Neuroglobin acts as a stress sensor, responding to changes in the O₂/NO ratio through conformational changes. Its activity increases significantly at the early stage of hypoxia [20].

Heat shock proteins (hsp) perform the function of a nuclear signal in the activation of the expression of structural genes, are involved in the formation of the structure of proteins and their intracellular transport. Hsp limit damage to the macromolecular structures of the cell; when exposed to stress damaging factors, they contribute to an increase in antioxidant protection. Their content in the cytoplasm of neurons increases at the early stage of hypoxia. The most significant increase in the expression of heat shock proteins, indicating inhibition of protein synthesis during cerebral ischemia, was observed in the neocortex, thalamus and caudate nucleus [2].

HIF-1 α (Hypoxia-inducible factor 1-alpha) is a protein considered to be the main regulator of the cellular response to hypoxia. Under hypoxic conditions, the expression of HIF-1 α is significantly increased. The HIF-1 α protein induces the transcription of more than 60 genes involved in proliferation and regeneration, angiogenesis, erythropoiesis, glucose and iron metabolism, thereby contributing to an increase in oxygen delivery and cell survival during hypoxia [29].

Conclusion

Thus, ischemic hypoxia causes similar structural and metabolic disorders in neurons in different parts of the cerebral cortex, the severity and rate of development of which depends on the phylogenetic age of the formation. To a greater extent, violations are expressed in the neocortex, the neurons of which are most sensitive to a lack of oxygen due to the high level of energy consumption.

Hyperchromic shriveled neurons – cells with an abnormal shape and size can act as a marker of the severity of dystrophic processes. The above-described violations of their ultrastructure (swelling of mitochondria, disorganization of the cisterns of the endoplasmic reticulum and the Golgi complex) also indicate ischemic damage. A number of molecular markers, such as neuron-specific enolase, neuroglobin, heat shock proteins, make it possible to assess the depth and severity of hypoxic damage. Further study of the pathogenesis and consequences of cerebral ischemia will serve as a fundamental basis for improving methods of diagnosis, prevention, treatment and assessment of the effectiveness of the methods used to correct this pathology.

References

1. Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М. Гистологические изменения нейронов теменной коры головного мозга крыс с субтотальной и тотальной ишемией // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.19, №2. – С. 23-27. [Bon E.I., Maksimovich N.E., Zimatkin S.M. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2020. – N2. – P. 23-27. (in Russian)]
2. Aleksandrov V.I., Kisiuk I.M. The cellular reaction to heat shock: the physiological aspect // *Tsitologiya*. – 1994. – N36(1). – P. 5-59.
3. Arundine M. Molecular mechanisms of glutamate-dependent neurodegeneration in ischemia and traumatic brain injury // *Cell Molecular Life Science*. – 2004. – N6. – P. 657-668.
4. Baracska P., Szepesi Z., Orban G. Generalization of seizures parallels the formation of "dark" neurons in the hippocampus and pontine reticular formation after focal-cortical application of 4-aminopyridine (4-AP) in the rat // *Brain Research*. – 2008. – N1228. – P. 217-228.
5. Bon L.I., Maksimovich N.Ye., Zimatkin S.M. Effects of experimental cerebral ischemia on metabolic characteristics of parietal cortex neurons // *Bioprocess Engineering*. – 2018. – N2(1). – P. 1-5.

6. Borges N. Changes in rat cerebral mitochondrial succinate dehydrogenase activity after brain trauma // *Neuroscience*. – 2004. – N114. – P. 217-227.
7. Carrascal E., Campora R., Bullon M. Ultrastructure of the dark neurons of the cerebral cortex // *Neurobiology*. – 1977. – N40. – P. 165-176.
8. Chalmers G.R., Roy R.R., Edgerton V.R. Adaptability of the oxidative capacity of motoneurons // *Brain Research*. – 1992. – N570. – P. 1-10.
9. Chan P.H. Mitochondria and neuronal death/survival signaling pathways in cerebral ischemia // *Neurochemistry Research*. – 2004. – N29. – P. 1943-1949.
10. Chen H., Sun D. The role of Na-K-Cl co-transporter in cerebral ischemia // *Neurological Research*. – 2005. – N27. – P. 280-286.
11. Clark I. The regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors // *Cell Biology*. – 2008. – N40. – P. 6-7.
12. Clemens J.A. Cerebral ischemia: gene activation, neuronal injury, and the protective role of antioxidants // *Free Radical Biology*. – 2000. – N28. – P. 1526-1531.
13. Czurko A, Nishino H. 'Collapsed' (argyrophilic, dark) neurons in rat model of transient focal cerebral ischemia // *Neuroscience Letters*. – 1993. – N162. – P. 71-74.
14. Dave K. Ischemic preconditioning preserves mitochondrial function after global cerebral ischemia in rat hippocampus // *Cerebral Blood Flow Metabolism*. – 2001. – N21. – P. 1401-1410.
15. Einarson L., Kroch E. Variation in the basophilia of nerve cells associated with increase cell activity and functional stress // *Neurologia Neurosurgery Psychiatry*. – 1955. – N18. – P. 1-12.
16. Gallyas F. Novel cell-biological ideas deducible from morphological observations on "dark" neurons revisited // *Ideggyogy*. – 2007. – N78. – P. 212-222.
17. Gallyas F., Kiglics V., Baracska P., Juhasz G. The mode of death of epilepsy-induced "dark" neurons is neither necrosis nor apoptosis: an electron-microscopic study // *Brain Research*. – 2008. – N1239. – P. 207-215.
18. Gallyas F., Pal J., Bukovics P. Supravital microwave experiments support that the formation of "dark" neurons is propelled by phase transition in an intracellular gel system // *Brain Research*. – 2009. – N270. – P. 152-156.
19. Gallyas F., Gasz B., Szigeti A., Mazlo M. Pathological circumstances impair the ability of "dark" neurons to undergo spontaneous recovery // *Brain Research*. – 2006. – N1110. – P. 211-220.
20. Han S.F., Ge R.L. Neuroglobin and neuroprotection mechanisms under hypoxia // *Sheng Li KeXue Jin Zhan*. – 2008. – N39(2). – P. 145-147.
21. Hao C. Effect of human recombinant prourokinase (rhpro-UK) on thromboembolic stroke in rats // *Pharmacology*. – 2017. – N56. – P. 89-101.
22. Ishida K., Shimizu H., Hida H., Urakawa S. Argyrophilic dark neurons represent various states of neuronal damage in brain insults: some come to die and others survive // *Neuroscience*. – 2004. – N125. – P. 633-644.
23. Islam N., Moriwaki A., Hattori Y., Hori Y. Appearance of dark neurons following anodal polarization in the rat brain // *Acta Medicine Okayama*. – 1994. – N48. – P. 123-130.
24. Kovcsdi E., Pal J, Gallyas F. The fate of "dark" neurons produced by transient focal cerebral ischemia in a non-necrotic and non-excitotoxic environment: neurobiological aspects // *Brain Research*. – 2007. – N1147. – P. 272-283.
25. Ooigawa H., Nawashiro H., Fukui S. et al. The fate of Nissl-stained dark neurons following traumatic brain injury in rats: difference between neocortex and hippocampus regarding survival rate // *Acta Neuropathology*. – 2006. – N112. – P. 471-481.
26. 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. – N96. – P. 705-710.
27. Shcherbak N.S. Activity of succinate dehydrogenase in the neocortex and hippocampus of Mongolian gerbils with ischemic and reperfusion brain injury // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2013. – N1. – P. 14-17.
28. Smajlovič D. Strokes in young adults: epidemiology and prevention // *Vascular Health Risk Manager*. – 2015. – N11. – P. 157-164.
29. Vaupel P., Mayer A. Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome // *Cancer Metastasis Reviews*. – 2007. – N26. – P. 225-239.
30. Weigand M.A., Volkmann M., Schmidt H. Neuronspecific enolase as a marker of fatal outcome in patients with severe sepsis and septic shock // *Anesthesiology*. – 2000. – N92. – P. 905-907.
31. Xiao B. Endothelial cell-derived exosomes protect SH-SY5Y nerve cells against ischemia/reperfusion injury // *Molecular Medicine*. – 2017. – N23. – P. 538-550.
32. Zimatkin S.M., Bon E.I. Dark neurons of the brain // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. – 2018. – N48. – P. 908-912.

Information about the authors

Bon Elizaveta I. – Associate Professor of the Department of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov Grodno State Medical University, Rep. Belarus. E-mail: asphodela@list.ru

Zimatkin Sergey M. – Professor, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Grodno State University, Rep. Belarus. E-mail: smzimatkin@mail.ru

Maksimovich Nataliya Yv. – Professor, Head of the Department of Pathological Physiology named after named after D.A. Maslakov Grodno State University", Rep. Belarus. E-mail: mne@grsmu.by

Информация об авторах

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

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

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

УДК 616-08:616.98

14.01.04 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2021.1.9

ДИНАМИКА СОСТОЯНИЯ И ЛАБОРАТОРНЫЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ© Рачеева Ю.В.¹, Авчинникова Д.А.¹, Быкова А.В.¹, Хорошкеева Я.Ю.¹, Хоруженко О.М.²¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²ОГБУЗ Клиническая больница №1, Россия, 214006, Смоленск, ул. Фрунзе, 40*Резюме*

Цель. Оценка динамики состояния пациентов, поступивших на лечение в инфекционный госпиталь в период пандемии коронавирусной инфекции.

Методика. Выборку составил 31 пациент с диагнозом коронавирусная инфекция, осложненная двусторонней полисегментарной пневмонией различной степени тяжести, который был рандомизирован на 3 группы на основании полученных по шкале NEWS баллов, отражающих тяжесть состояния пациента. Проанализированы анамнестические данные, значения индекса массы тела, особенности течения пневмонии, изменения некоторых лабораторных показателей в группах на 1,7,14 дни болезни. Все полученные данные, имеющие распределение, отличное от нормального (критерий Колмогорова-Смирнова) были подвергнуты статистической обработке по стандартной методике и представлены как медиана (Me), минимальное (Min) и максимальное (Max) значения. Достоверность различий между группами определялась при помощи U-критерия Манна-Уитни с заданным уровнем достоверности 0,95.

Результаты. Установлено, что все пациенты, включенные в выборку, нуждавшиеся в стационарном лечении, имели повышенный индекс массы тела (ИМТ), что подтверждает целесообразность учета избыточного веса как фактора риска осложненного течения коронавирусной инфекции. Госпитализированные пациенты с диагнозом коронавирусная инфекция, осложненная пневмонией, в 70% случаев имели в анамнезе одно или несколько хронических заболеваний. Течение заболевания у всех пациентов, находившихся в стационаре и включенных в выборку, имело положительную динамику, и к 14 дню в 100% случаев соответствовало низкому уровню тяжести по шкале NEWS. Объем поражения легочной ткани, согласно данным КТ, составил для группы с низкой степенью тяжести 24%, средней степенью – 36%, высокой степенью – 60%.

Заключение. Полученные статистически значимые различия между группами позволили сделать вывод о прямой корреляции между уровнем тяжести по шкале NEWS и большей частотой сдвигов уровней таких параметров крови, как общий белок, глюкоза, лейкоциты, ALT, LDH.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, двусторонняя полисегментарная пневмония, шкала NEWS, лабораторный профиль

DYNAMICS OF THE CONDITION AND LABORATORY PROFILE IN PATIENTS WITH CORONAVIRUS INFECTION COMPLICATED BY PNEUMONIARacheeva Yu.V.¹, Avchinnikova D.A.¹, Bykova A.V.¹, Khoroshkeeva Ya.Yu.¹, Khoruzhenko O.M.²¹Smolensk State Medical University, Krupskoy str. 28, Smolensk, 214019, Russia²Clinical Hospital №1, Frunze str. 40, Smolensk, 214006, Russia*Abstract*

Objective. The study was conducted to assess the dynamics of the condition in patients admitted to the infectious diseases hospital during the COVID-19 pandemic.

Method. The sample consisted of 31 patients with a diagnosis of coronavirus infection complicated by bilateral interstitial pneumonia of various severity, who were randomized into 3 groups based on NEWS scores, reflecting the severity of their condition. Anamnestic data, body mass index values, peculiarities of the pneumonia course, changes in some laboratory parameters in three groups at 1,7,14 days were analyzed. All the obtained data with a non-normal distribution (Kolmogorov-Smirnov test) were statistically processed according to the standard method and presented as median (Me), minimum (Min) and maximum (Max) values. The significance of differences between the groups was determined using the Mann-Whitney U-test with the significance level of 0.95.

Results. It was detected that all the patients included in the sample requiring hospitalization have an increased BMI, which confirms the advisability of taking into account overweight as a risk factor for a complicated course of coronavirus infection. The hospitalized patients diagnosed with coronavirus infection complicated by pneumonia have a history of one or more chronic diseases in 70% of cases. The course of the disease in all hospitalized patients included in the sample had a positive tendency, and by the 14 day in 100% of cases corresponded to a low level of severity according to the NEWS score. The volume of lung tissue damage, according to CT data, was 24% for the group with a low severity, 36% for a moderate degree, and 60% for a high degree.

Conclusion. The obtained statistically significant differences between the groups allow to conclude that there is a direct correlation between the severity level on the NEWS scale and a greater frequency of shifts in the levels of such blood parameters as total protein, glucose, leukocytes, ALT, LDH.

Keywords: coronavirus infection, bilateral interstitial pneumonia, NEWS score, laboratory profile

Введение

За год пандемии появилось достаточно много сведений о новом вирусе, но сохраняется актуальность накопления и комплексного анализа данных, позволяющих лучше прогнозировать развитие болезни, которая, помимо респираторной системы, может затрагивать сердечнососудистую, мочевыделительную, систему крови, желудочно-кишечный тракт, гепатобилиарную, эндокринную, нервную и другие системы организма [1, 2].

Клинические проявления Covid-19 не всегда специфичны, нередки случаи нетипичного течения [8, 9], поэтому достаточно важным является поиск и выявление новых закономерностей, основанных на сопоставлении показателей клинической картины с данными лабораторных и инструментальных методов исследования в соответствии с тяжестью состояния пациентов. Для оценки витальных функций и состояния пациента особый интерес представляют различные опросники, которые достаточно просты в применении, не требуют существенных временных затрат и могут способствовать эффективной маршрутизации пациента [4]. В частности, при коронавирусной инфекции для оценки тяжести течения COVID-19 последними клиническими протоколами рекомендована адаптированная версия британской шкалы National Early Warning Score (NEWS), предложенная Королевским колледжем врачей (Royal College of Physicians) [12, 14]. Несмотря на широкое использование названной методики в медицинской практике, в научной периодике недостаточно сведений об особенностях течения заболевания у пациентов с разной степенью выраженности симптомов по этой шкале.

Целью исследования явилось проведение анализа анамнестических и некоторых данных физического обследования, особенностей течения пневмонии, изменения отдельных лабораторных показателей в группах пациентов низкой, средней и высокой тяжести согласно протоколу NEWS.

Методика

Выборка включает 31 пациента с диагнозом коронавирусная инфекция, осложненная двусторонней полисегментарной пневмонией от легкого до тяжелого течения, проходившего лечение в инфекционном госпитале №4 ОГБУЗ Клиническая больница №1 города Смоленска. Средний возраст обследованных составил $62,2 \pm 6,96$ лет. В исследовании приняли участие 16 (51,6%) женщин и 15 (48,4%) мужчин.

Тяжесть состояния пациентов оценивалась на 1, 7 и 14 дни пребывания в лечебном учреждении по баллам шкалы NEWS. Стратификация по группам проведена с учетом количества баллов, набранных в 1 день лечения в клинике. Согласно выбранной шкале учитывались следующие

клинические параметры: частота дыхательных движений, насыщение крови кислородом, необходимость инсуффляции кислорода, систолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений в 1 минуту и изменения уровня сознания, которым, в зависимости от уровня нарушения, присваивалось определенное балльное значение. Оценка различных параметров обозначалась как низкий балл (1-4 балла) – «требуется оценки состояния пациента для его маршрутизации», средний балл (5-6 баллов или один из параметров =3 балла) – «требуется консультации врача отделения интенсивной терапии для оценки витальных функций и решения вопроса о маршрутизации пациента» и высокий балл (≥ 7 баллов) – «как правило, требуется маршрутизации пациента в отделение интенсивной терапии». Было получено 3 группы наблюдения, в которых производился учет анамнеза (в частности сопутствующей патологии), балла по шкале ВОЗ, данных физикального обследования (в частности ИМТ), результатов лучевой диагностики (компьютерная томография), изменений показателей общего клинического и биохимического анализов крови на 1, 7 и 14 дни.

Все полученные данные, имеющие распределение, отличное от нормального (критерий Колмогорова-Смирнова), были подвергнуты статистической обработке по стандартной методике и представлены как *mediana* (Me), минимальное (Min) и максимальное (Max) значения. Достоверность различий между группами определялась при помощи U-критерия Манна-Уитни с заданным уровнем достоверности 0,95.

Результаты исследования

Результаты анализа анамнестических данных и результатов физикального обследования данной выборки могут быть соотнесены с материалами других исследований по наличию у госпитализированных пациентов таких факторов риска, как избыточный вес и присутствие хронических заболеваний [3, 7]. Так, среднее значение ИМТ наблюдаемых всех трех групп составило 28,79; в частности, 23 (74,2%) пациента имеют избыточный вес, а 8 человек (25,8%) – ожирение различной степени тяжести. У 22 (71%) больных выявлены сопутствующие заболевания, которые представлены в табл. 1.

Таблица 1. Процентное соотношение сопутствующих заболеваний пациентов

Сопутствующие заболевания	Количество пациентов	
	Абсолютное значение	%
ишемическая болезнь сердца	16	51,6
атеросклероз коронарных сосудов	9	29
артериальная гипертензия	11	35,5
сахарный диабет 2 типа	7	22,6
онкологическое заболевание	4	12,9
бронхиальная астма	3	9,7
патология почек	2	6,4
патология щитовидной железы	2	6,4

В ходе исследования при анкетировании с использованием шкалы NEWS выявлены следующие типы течения в группах госпитализированных пациентов: в группе 1 (N=10) – низкая тяжесть (1-4 балла), установленная в 1 день, сохранялась у всех 100% пациентов (N=10) в последующие 7 и 14 день. В группе 2 (N=10) – средняя тяжесть (5-6 баллов) в 1 день, для 30% (N=3) больных была характерна последовательность средний - средний - низкий на 1, 7 и 14 дни соответственно, в то время как у 70% (N=7) состояние оценивалось как низкой тяжести уже на 7 день и не ухудшалось к 14. В группе 3 (N=11) – высокая тяжесть (7 и более баллов) – у 63,6% (N=7) госпитализированных состояние от высокой тяжести в 1 день улучшалось до средней к 7 дню и до низкой к 14, в то время как 36,4% (N=4) пациентов имели тенденцию к снижению тяжести течения до низкой уже на 7 день. Таким образом, у 100% (N=31) наблюдаемых частота дыхательных движений, насыщение крови кислородом, необходимость инсуффляции кислорода, систолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений в 1 минуту и изменения уровня сознания соответствовали низкой степени тяжести на 14 день госпитализации и у 67,7% (N=21) на 7 день.

После проведения вирусологической диагностики (выявление РНК SARS-CoV-2 методом амплификации нуклеиновых кислот [5]), установлена вирусная этиология пневмонии у 100% пациентов (N=10) 1 группы, 60% (N=6) и 54,5% (N=6) больных 2 и 3 групп соответственно.

Клиническая тяжесть течения, вынесенная в диагноз в 1 группе – легкая у 50% (N=5) больных, средняя также у 50% (N=5) участников исследования. Во 2 группе - средняя у 100% (N=10)

пациентов. Распределение по степени тяжести в 3 группе выглядело следующим образом: средняя – 18,2% (N=2); тяжелая – 81,8% (N=9). Осложненное течение было характерно для 64,5% (N=20) участников исследования. Причем в 1 группе дыхательная недостаточность (ДН) 1 степени выявлена у 40% (N=4), во 2 группе ДН 1 степени у 30% (N=3) госпитализированных. В 3 группе ДН развилась у 100% (N=11) больных, в том числе ДН 1 степени у 18,2% (N=2); ДН 2 степени у 63,6% (N=7) и ДН 3 степени у 9% (N=1) пациентов. В 1 и 2 группе всем пациентам и в 3 группе 18,2% больным (N=2) на момент поступления были присвоены «4» балла по категориальной порядковой шкале ВОЗ, что отражает потребность в кислородной поддержке через маску или назальную канюлю, Значение в «5» баллов выставлено 81,8% пациентам (N=9) 3 группы, что соответственно предполагает неинвазивную вентиляцию легких или высокопоточную кислородную поддержку.

Анализ протоколов компьютерной томографии (КТ), показал преобладание тяжести, характеризуемой как КТ2 (таблица 2). У всей выборки выявлены такие характерные изменения на КТ как «матовое стекло» – 100% (N=31), «очаги консолидации» – 54,8% (N=17). Средний процент поражения легочной ткани, согласно данным КТ, составил для 1,2,3 групп – 24%, 36% и 60% соответственно. В период пребывания в лечебном учреждении у 30% (N=3) пациентов 3 группы и 20% (N=2) 2 группы отмечалась положительная динамика согласно данным повторного КТ исследования. Установленные особенности динамики состояния пациентов по результатам КТ согласуются с уже опубликованными научными медицинскими данными [5, 16].

Таблица 2. Анализ протоколов компьютерной томографии

Показатель	1 группа (N=10)	2 группа (N=10)	3 группа (N=11)
КТ 1	60% (N=6)	10% (N=1)	9% (N=1)
КТ 2	40% (N=4)	80% (N=8)	9% (N=1)
КТ 3	-	10% (N=1)	54,5% (N=6)
КТ4	-	-	27,3% (N=3)

Анализ лабораторных показателей в трех группах выявил статистически значимые различия по таким показателям, как уровень общего белка, глюкозы, лейкоцитов, ALT и LDH (табл. 3, 4).

Таблица 3. Уровень глюкозы, общего белка и лейкоцитов в трех группах пациентов в 1, 7, 14 дни

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа
	Me (Min; Max)	Me (Min; Max)	Me (Min; Max)
Уровень глюкозы, ммоль/л*	5,6(4,4; 30)	5,7(4; 7,9)	8,4 (4,6;18,5)
	5(4,3; 29)	4,9(4,4; 9,3)	6,7 (5,1;13,6)
	5,1(4,2; 29)	5,6 (4,51; 6,8)	6,15(4,5;12,2)
Уровень общего белка, г/л **	71(62; 79)	71,1(58,2; 76)	66,6(61; 76)
	69(58; 74)	67,2(57,4; 72)	62,6(48,6; 73,6)
	72(63; 76)	69,1(50; 82,1)	55,4(50,6; 61)
Уровень лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}^{***}$	6,8(2,6; 21,3)	7,1(3,1; 13)	10,3(4,37; 16,7)
	6,4(2,5; 13,8)	8,2(4,9; 13,6)	9,8(4,22; 18,7)
	6,7(2,7; 9,2)	7,6(4,6; 17,3)	8,7(3,9; 23,5)

Примечание: *при поочередном сравнении 3 группы с 1 и 2 группой отмечалась большая частота гипергликемии у пациентов 3 группы ($p \leq 0.05$); **уровень общего белка в 3 группе пациентов чаще был статистически значимо ниже, чем в 1 и 2 группе ($p \leq 0.05$); ***большая, чем в 1 и 2 группах частота лейкоцитоза у пациентов 3 группы также статистически значима ($p \leq 0.05$)

Таблица 4. Уровень ALT и LDH у пациентов трех групп на 1, 7, 14 дни

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа
	Me(Min; Max)	Me(Min; Max)	Me(Min; Max)
Уровень ALT, u/L*	18,5 (12,6; 46)	33,05 (6; 115)	43,5 (21; 159)
	15 (5; 64)	35,5 (4; 81)	47 (36; 160)
	13 (7; 63)	19,5(4,9; 86,3)	62 (52; 100)
Уровень LDH, ME/л**	181,5 (102; 340)	203,5 (103; 319)	345 (257; 610)
	168 (82; 274)	190,5 (63; 281)	363,5(256; 502)
	139,5 (64;214)	163 (104; 273)	297,5 (248; 421)

Примечание: *у пациентов 2 и 3 групп при сравнении с 1 группой чаще встречалось повышение уровня ALT ($p \leq 0.05$); **значения LDH в биохимическом анализе пациентов 3 группы чаще превышали установленную норму по сравнению с пациентами 1 и 2 групп ($p \leq 0.05$)

Несмотря на превышение допустимых значений в каждой из трех групп по таким показателям, как AST, CREA, CRPN, UREA, K, Cl, достоверных различий между 1, 2 и 3 группами установлено не было ($p > 0.05$).

Обсуждение результатов исследования

В данное исследование был включен 31 пациент с диагнозом коронавирусная инфекция, осложненная двусторонней полисегментарной пневмонией. У больных в течение двух недель госпитализации оценивали эффективность проводимого стационарного лечения. Был выявлен регресс заболевания у всех наблюдаемых. Нужно отметить, что чем ниже был исходный балл по шкале NEWS, тем выраженнее тенденция к более быстрому выздоровлению и, тем самым, уменьшению тяжести по вышеупомянутой шкале.

Кроме того, огромную роль в динамике течения пневмонии, являющейся осложнением коронавирусной инфекции, играли исходные данные пациента. Оценка сопутствующих заболеваний является важным компонентом при определении прогноза ряда заболеваний, особенно пневмонии [1, 14]. Потенциальное влияние конкретных сопутствующих заболеваний на течение и исход болезни требует дальнейшего наблюдения и исследований [12, 13]. Однако бесспорным является факт, что любая сопутствующая патология является фактором риска более тяжелого течения болезни и требует более тщательного динамического наблюдения и лабораторно-инструментального контроля. В данном исследовании, более, чем у 70% пациентов, зарегистрированы сопутствующие заболевания, среди которых доминировали болезни сердечнососудистой системы и метаболические нарушения, в основном - ожирение, что согласуется с данными других исследований [10, 13, 14].

Основные витальные параметры являются значимыми характеристиками для оценки текущего состояния пациентов. Показатели дыхательной системы, такие как частота дыхания и наличие ДН, особенно важны для оценки тяжести состояния больных пневмонией [9,12]. Настоящее исследование показало, что в группе пациентов, набравших максимальное количество баллов по шкале NEWS, в 100% случаев развилась ДН, причем, чем выше балльная оценка, тем выше градация тяжести ДН. Стоит отметить, что участникам исследования, набравшим 5 баллов по вышеуказанной шкале, была незамедлительно оказана высокопоточная кислородная поддержка или проведена неинвазивная вентиляция легких. Исходя из этого, нужно обозначить, что респираторные показатели должны быть одним из главных приоритетов при оценке тяжести течения и прогноза заболевания [13, 16].

В результате проведенной работы было выявлено, что снижение содержания белка тождественно нарастанию тяжести течения пневмонии. Уровень общего белка, особенно его альбуминовая фракция, является наиболее четким показателем нутритивного статуса организма [2, 11]. Когда содержание альбумина уменьшается, организм теряет устойчивость к вирусу, что приводит к прогрессированию заболевания [2, 6, 12]. У пациентов, набравших большее количество баллов опросника NEWS, уровень общего белка был ниже, чем у больных с меньшей оценкой.

Повышенный уровень лейкоцитов является важным показателем воспалительного процесса в организме больного [1, 8]. В данном исследовании достоверно значимо увеличивалось количество лейкоцитов у пациентов более высокой градации шкалы NEWS.

Подводя итог, хочется еще раз отметить, что анализ прогностических факторов, тщательный мониторинг динамических изменений всех вышеописанных показателей, оказывает существенное проактивное воздействие на осмысление изменений состояния пациента, что способствует более эффективному лечению.

Выводы

1. Все пациенты, включенные в выборку, нуждающиеся в стационарном лечении, имеют повышенный ИМТ, что подтверждает целесообразность учета избыточного веса как фактора риска осложненного протекания коронавирусной инфекции.
2. Госпитализированные пациенты с диагнозом коронавирусная инфекция, осложненная двусторонней полисегментарной пневмонией, более чем в 70% случаев имеют в анамнезе одно или несколько хронических заболеваний.

3. Течение заболевания у всех пациентов, включенных в выборку, имело положительную динамику, и к 14 дню в 100% случаев соответствовало низкому уровню тяжести по шкале NEWS.
4. Объем поражения легочной ткани, согласно данным КТ, составил для группы больных с низкой степенью тяжести – 24%, средней степенью – 36%, высокой степенью – 60%.
5. Тяжесть состояния пациентов, установленная протоколом NEWS, соотносится с большей частотой сдвигов в таких показателях крови, как уровень общего белка, глюкозы, лейкоцитов, ALT и LDH.

Литература (references)

1. Временные методические рекомендации профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (covid-19)/ Версия 10 (08.02.2021)/URL:https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/804/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021-1_%28003%29.pdf (дата обращения 20.02.21.) [*Vremennye metodicheskie rekomendacii profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (covid-19)*. Interim guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (covid-19). Version 10 (in Russian)]
2. Одилов А.А., Цимбалист Н.С., Волков А.В., Бабиченко И.И. Изменения органов при посмертном исследовании пациентов с COVID-19. Архив патологии. – 2020. – №6. – С. 63-69. [Odilov A.A., Cimbalist N.S., Volkov A.V., Babichenko I.I. *Izmeneniya organov pri posmertnom issledoavnii pacientovs COVID-19*. Arhiv patologii. Organ changes during postmortem examination of patients with COVID-19. Pathology archive. – 2020. – N6. – P. 63-69. (in Russian)]
3. Петриков С.С., Попугаев К.А., Бармина Т.Г., Забавская О.А., Шарифуллин Ф.А., Коков Л.С. Сопоставление клинических данных и компьютерно-томографической семиотики легких при COVID -19 // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т.98. – №7. – С.14-25. [Petrikov S.S., Popugaev K.A., Barmina T.G., Zabavskaya O.A., Sharifullin F.A., Kokov L.S. *Sopostavlenie klinicheskikh dannyh i komp'yuterno-tomograficheskoy semiotiki legkih pri COVID*. Comparison of clinical data and computed tomographic semiotics of the lungs in COVID-19. Tuberculosis and lung disease. – 2020. – V.98. – N7. – P. 14-25. (in Russian)]
4. Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 08.04.2020г. №373 «Об утверждении алгоритма действий врача при поступлении в стационар пациента с подозрением на внебольничную пневмонию, новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), порядка выписки из стационара пациентов с внебольничной пневмонией, новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), для продолжения лечения в амбулаторных условиях (на дому) / URL<https://www.mos.ru/dzdrav/documents/department-acts/view/239526220/> (дата обращения 20.02.21). [*Prikaz Departamenta zdravoohraneniya g. Moskvy ot 08.04.2020 g. №373 «Ob utverzhenii algoritma dejstvij vracha pri postuplenii v stacionar pacienta s podozreniem na vnebol'nichnyuyu pnevmoniyu, novuyu koronavirusnyuyu infekciyu (COVID-19), poryadka vypiski iz stacionara pacientov s vnebol'nichnoj pnevmoniej, novoj koronavirusnoj infekciej (COVID-19), dlya prodolzheniya lecheniya v ambulatornyh usloviyah (na domu)*. Order of the Moscow Department of Healthcare dated 04/08/2020. N373 "On approval of the doctor's action algorithm upon admission to a hospital of a patient with suspected community-acquired pneumonia, a new coronavirus infection (COVID-19), the procedure for discharging patients with community-acquired pneumonia, a new coronavirus infection (COVID-19), to continue treatment in outpatient (at home). (in Russian)]
5. Рекомендации в отношении стратегии лабораторного тестирования на COVID-19. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331732>, по состоянию на 28 мая 2020 г.). [*Rekomendacii v otnoshenii strategii laboratornogo testirovaniya na COVID-19*. Recommendations for a COVID-19 laboratory testing strategy. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2020. (in Russian)]
6. Сабиров И.С., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. Клинико-патогенетические аспекты поражения сердечно-сосудистой системы при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // The Scientific Heritage. – 2020. – №53-1 (53). – С. 10-20. [Sabirov I.S., Murkamilov I.T., Fomin V.V. *The Scientific Heritage*. – 2020. – N53-1 (53). – P. 10-20. (in Russian)]
7. Цветков В.В., Токин И.И., Лиознов Д.А. и др. Прогнозирование длительности стационарного лечения пациентов с Covid-19 // Медицинский совет. – 2020. – №17. – С.82-90. [Cvetkov V.V., Tokin I.I., Lioznov D.A. i dr. *Medicinskij sovet*. Medical advice. – 2020. – N17. – P. 82-90. (in Russian)]
8. Чикина С.Ю., Бровко М.Ю., Роюк В.В., Авдеев С.Н. Нетипичное течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 с поздним повышением уровня С-реактивного белка (клинические наблюдения) //

- Пульмонология. – 2020. – Т.30. – №5. – С. 709-714. [Chikina S.Yu., Brovko M.Yu., Royuk V.V., Avdeev S.N. *Pul'monologiya*. Pulmonology. – 2020. – V.30. – N5. – P. 709-714. (in Russian)]
9. Cheung J.C., Ho L.T., Cheng J.V. et al. Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong. – The Lancet Respiratory Medicine Journal – 2020. – N8(4). – Epub. 2020/02/24. [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30084-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30084-9/fulltext).
 10. COVID-19 and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and receptor blockers. Scientific Brief, Geneva: World Health Organization. – 2020. – Epub. 2020/05/07. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/covid-19-and-the-use-of-angiotensin-converting-enzyme-inhibitors-and-receptor-blockers>.
 11. COVID-19: Operational guidance for maintaining essential health services during an outbreak, Geneva: World Health Organization. – 2020. – Epub. 2020/05/13. <https://www.who.int/publications-detail/covid-19-operational-guidance-for-maintaining-essential-health-services-during-an-outbreak>.
 12. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease. 2019 in China. – The New England Journal of Medicine. – 2020. – N382. – P. 1708-1720.
 13. Li Y., Zhao R., Zheng S. et al. Lack of Vertical Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, China. – Emerging Infectious Diseases. – 2020. – N26(6). – Epub. 2020/03/07. https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/6/20-0287_article.
 14. Mehra M.R., Desai S.S., Kuy S. et al. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. – The New England Journal of Medicine. – 2020. – Epub. 2020/05/02. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2007621>.
 15. Pfefferbaum B., North C.S. Mental Health and the Covid-19 Pandemic. – The New England Journal of Medicine. – 2020. – Epub. 2020/04/14. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp2008017>.
 16. Xia W., Shao J., Guo Y. et al. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. – Pediatric Pulmonology. – 2020. – Epub. 2020/03/07. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ppul.24718>.

Информация об авторах

Рачеева Юлия Витальевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: juliav11@mail.ru

Авчинникова Дарья Андреевна – студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: avch13D@yandex.ru

Быкова Анна Витальевна – студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: obojausladkoe@yandex.ru

Хорошкеева Яна Юрьевна – студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: yanahoroshkeeva@mail.ru

Хоруженко Ольга Махмудовна – врач-пульмонолог, заведующая инфекционным госпиталем №4 ОГБУЗ Клиническая больница №1 г. Смоленск. E-mail: mom.7@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.-053.9(001)

14.01.04 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2021.1.10

ОСОБЕННОСТИ КОМПОЗИЦИОННОГО СОСТАВА ТЕЛА У ПАЦИЕНТОВ ЗРЕЛОГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

© Голованова Е.Д., Айрапетов К.В., Деменкова А.И., Жигунова А.С., Баженова Д.С.

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

Резюме

Цель. Исследовать композиционный состав тела у пациентов зрелого и пожилого возраста с различной степенью ожирения методом биоимпедансометрии для ранней диагностики саркопении.

Методика. Обследовано 95 пациентов на терапевтическом участке в возрасте 40-60 лет (n=31) – 1 группа, в возрасте 61-74 г. (n=64) – 2 группа с различной коморбидной патологией. Исследовались антропометрические данные (рост, вес, индекс массы тела (ИМТ)); показатели композиционного состава тела: внутри- и внеклеточная вода, общее количество воды (ОКВ), безжировая масса тела, масса телесного и висцерального жира, мышечная масса (ММ) на биоимпедансном анализаторе состава тела «MultiscanBC-OXi» (Россия). Для диагностики саркопении определялась мышечная сила (МС) с помощью кистевого динамометра ТВЕ-ДМЭР-120, мышечная функция (МФ) – с помощью теста «скорость ходьбы на 4 метра».

Результаты. Исследование композиционного состава тела с помощью биоимпедансометрии позволяет выделять «группу риска» по развитию саркопении среди амбулаторных пациентов старше 40 лет с ожирением 1 ст., если показатель ММ составляет менее 30% от общей массы тела, и начинать профилактические мероприятия на стадии пресаркопении, когда резервные возможности сохранения мышечной массы еще не исчерпаны.

Заключение. Исследование композиционного состава тела с помощью биоимпедансометрии позволяет выделять «группу риска» по развитию саркопении среди амбулаторных пациентов старше 40 лет с ожирением 1 ст., если показатель ММ составляет менее 30% от общей массы тела, и начинать профилактические мероприятия на стадии пресаркопении, когда резервные возможности сохранения мышечной массы еще не исчерпаны.

Ключевые слова: композиционный состав тела, саркопения, ожирение, биоимпедансометрия, зрелый и пожилой возраст

THE BODY COMPOSITION PECULIARITIES OF MIDDLE-AGED AND ELDERLY PATIENTS

Golovanova E.D., Airapetov K.V., Demenkova A.I., Zhigunova A.S., Bazhenova D.S.

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

Abstract

Objective. To examine body composition of middle-aged and elderly patients with varying degrees of obesity by means of BIA for early detection of sarcopenia.

Methods. We examined 95 patients at the therapeutic area at the age of 40-60 years (n=31) – 1 group, at the age of 61-74 years (n =64) – 2 group with various comorbid pathologies. Anthropometric measures (height, weight, BMI); body composition elements: intra- and extracellular water, total amount of water, lean body mass, body and visceral fat mass, muscle mass (MM) were examined by means of the BIA analyzer of body composition «Multiscan BC-OXi» (Russia). To diagnose sarcopenia muscular force was measured (MF) by means of the hand dynamometer TVES-DMER-120, muscle performance (MP) – by means of the test «walking speed by 4 metres».

Results. Overweight and obesity of 1-3 degree among middle-aged outpatients over 40 years old is 85%, and among elderly patients – 88%. The reduction of MM and total amount of water is highly likely to happen to patients with the 1st degree of obesity and thus to increase the risk of presarcopenia development, but 60% of middle-aged and 45% of elderly patients still preserve the normal body composition proportions. With the 2nd degree of obesity the prevalence of sarcopenia or severe sarcopenia is 80% regardless of age, and practically everyone of the examined with the 3rd degree of obesity has it.

Conclusion. The examination of body composition by means of BIA allows to identify a «risk group» for the development of sarcopenia among outpatients over 40 years old with the 1st degree of obesity, if the index of MM is less than 30% of the total body weight, and to introduce preventive measures at presarcopenia stage, when body resources for muscle mass preservation are not depleted yet.

Keywords: body composition, sarcopenia, obesity, bioelectrical impedance analysis (BIA), middle and elderly age

Введение

Старение населения является одной из наиболее важных демографических проблем конца XX начала XXI в. По данным ВОЗ, в 2000 г. на планете насчитывалось 600 млн. человек в возрасте 60 лет и старше, а по прогнозам к 2050 г. их количество составит более 2 миллиардов [12]. В настоящее время в ряде регионов России уже более 20% населения имеют возраст старше 60 лет [5], следовательно, сохранится быстрый рост лиц пожилого и старческого возраста среди пациентов стационаров и в первичном звене. Некоторые, связанные непосредственно со старением инволютивные процессы являясь физиологическими, могут существенно отягощать состояние больного. К таким состояниям относится постепенная утрата мышечной массы – «саркопения» и увеличение массы тела за счет жировой ткани. Проблема ожирения является актуальной для многих развитых и развивающихся стран современного мира: так, в России и Великобритании избыточная масса тела и ожирение выявляется более чем у 50% населения, в США – у 61% [1]. Причем во всех странах наблюдается неблагоприятная тенденция к увеличению темпов роста пациентов с ожирением и сахарным диабетом, что, как известно, приводит к росту риска развития сердечнососудистых осложнений, связанных с метаболическими нарушениями.

До последнего времени саркопения рассматривалась исключительно как возрастной процесс, сопровождающий естественное старение. Европейская рабочая группа по саркопении (EWGSOP) в 2010 г. опубликовала «Европейский консенсус по саркопении», в котором последняя рассматривается как «синдром, характеризующийся прогрессирующей и генерализованной утратой мышечной массы и силы с увеличением риска неблагоприятных событий, таких как инвалидизация, ухудшение качества жизни и смерть» [10]. В сентябре 2016 г. термин «саркопения» был официально включен в 10-ю международную классификацию болезней (МКБ–10) под кодом М 62.84 [9].

Композиционный состав организма в упрощенном виде – это пропорциональное соотношение двух частей: жировой массы и, так называемой, «тощей» или безжировой массы (двухкомпонентная модель). При углубленном рассмотрении состав тощей массы неоднороден, в нее входят вода, мышечная масса, кости, кожа, внутренние органы [4]. В настоящее время для анализа многокомпонентного состава организма используются инструментальные и высокотехнологичные методы: компьютерная и магнитно-резонансная томографии, рентгеновская абсорбциометрия, денситометрия, биоимпедансометрия (БИА) и др. Они позволяют как качественно, так и количественно оценить точное содержание жира, мышечной массы, костной ткани, воды в различных частях организма [7]. БИА является, простым, неинвазивным, малозатратным, но достаточно информативным и удобным в амбулаторных условиях методом, позволяющим определять количественно (в кг) и в (%) соотношение мышечной ткани, жира и воды в организме. Метод абсолютно безвреден для организма, за исключением пациентов с кардиостимуляторами, так как принцип исследования заключается в измерении сопротивления различных сред с помощью слабого электрического тока. Он может использоваться в скрининговых, когортных исследованиях. [6].

Саркопения тесно связана с развитием ожирения. Саркопеническое ожирение представляет собой избыточное накопление жировой ткани, сочетающееся с потерей мышечной массы и силы, причем этот процесс часто начинается уже в зрелом возрасте и даже у детей и подростков [11] и достигает пика в 60–75 лет. Представляется актуальным изучение композиционного состава тела у пациентов зрелого и пожилого возраста с использованием биоимпедансометрии для исследования распространенности саркопении во взаимосвязи с ожирением в амбулаторной практике с целью её ранней диагностики и своевременного начала профилактических мероприятий.

Цель работы – исследовать композиционный состав тела у пациентов зрелого и пожилого возраста с различной степенью ожирения методом биоимпедансометрии для ранней диагностики саркопении.

Методика

Обследовано 95 пациентов, наблюдаемые на 1 терапевтическом участке ОГБУЗ «Поликлиника №3» г. Смоленска, с ишемической болезнью сердца (ИБС) СН 1-4 ФК, артериальной гипертонией (АГ) 1-3 ст., сахарным диабетом (СД) 2 типа в стадии компенсации, которые были разделены на 2 группы по возрасту: 1 группа 40–60 лет (n=31; ср. возраст 52,7±7,1 лет), 2 группа 61-74 года (n=64, ср. возраст 66,7±7,3 лет). Исследование носило случайный выборочный поперечный характер без группы контроля. Все пациенты подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения в предшествующие 6 месяцев, хроническая сердечная недостаточность I–III ст., печеночная и почечная недостаточность, пациенты с кардиостимуляторами, неопластические процессы, тяжелые заболевания центральной и периферической нервной системы.

У всех пациентов проанализированы амбулаторные карты; проведено антропометрическое исследование (рост, вес, индекс массы тела (ИМТ); рост измеряли с точностью до 0,5 см, массу тела – с точностью до 0,2 кг с последующим расчетом ИМТ (индекса Кетле) по формуле: масса тела(кг)/рост(м²). За норму принимали значения ИМТ=18–24,9 кг/м²; избыточную массу тела определяли при значениях ИМТ=25–29,9 кг/м²; ожирение I степени – при ИМТ=30–34,9 кг/м²; при ИМТ в диапазоне 35–39,9 кг/м² – ожирение II степени и при ИМТ>40 кг/м² ожирение III степени. Показатели композиционного состава тела – внутри (Внт) и вне-(Внк) клеточная вода, общее количество воды (ОКВ), безжировая (БМТ) масса тела, масса телесного (МТЖ) и висцерального (МВЖ) жира, мышечная масса (ММ) исследовались на биоимпедансном анализаторе MultiscanBC-OXi, (Россия) по стандартной методике, основанной на пропускании переменного тока определенной частоты через массив тканей с измерением их сопротивления. Исследование проводилось в положении сидя, руки и ноги пациента, свободные от одежды находились на пластинах с электродами. Количественные показатели композиционного состава тела вычислялись в кг и %. Для каждого пациента вычислялись индивидуальные нормы по средним референсным значениям показателя. За норму принимались значения ММ более 30% от композиционного состава тела и МТЖ при нормальном ИМТ в возрасте 40–59 до 34,8% и до 40% в возрасте 61 и старше [8]. МС определялась методом кистевой динамометрии с помощью динамометра ТВЕС-ДМЭР-120; Пороговые значения для выявления снижения МС: у мужчин 30 кг, у женщин 20 кг. МФ определялась с помощью теста «скорости ходьбы на 4 метра» Критерием саркопении являлось значение <0,8 м/с.

Диагностика саркопении проводилась по критериям EWGSOP 2010 (пресаркопения – снижение ММ при нормальных значениях мышечной силы (МС) и мышечной функции (МФ), саркопения – при снижении ММ и МС или МФ; тяжелая саркопения – при снижении всех 3-х показателей – ММ, МС, МФ).

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием программы Microsoft Excel 2013. Описательная статистика для количественных данных приведена в виде $M \pm m$, для качественных данных – в виде абсолютных значений и относительных частот (n, %). Сравнение групп по количественным признакам проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительная характеристика пациентов по распространенности коморбидной патологии в двух возрастных группах, показала, что они были сопоставимы по распространенности ИБС (83,9% в 1 гр., и 89% во 2 гр., $p > 0,05$ соответственно). Однако, АГ встречалась чаще во 2 группе (61%), в сравнении с 1 гр. (41,9%, $p < 0,05$), в то время как СД 2 типа в стадии компенсации превалировал в 1 группе (35,5% против 21,9%; $p < 0,05$). Распространенность нормальной, избыточной массы тела, ожирения I–III ст. в исследованных группах представлена на рисунке.

Анализ представленных на графике данных подтверждает чрезвычайно широкую распространенность избыточной массы тела и ожирения у пациентов старше 40 лет в реальной терапевтической практике. Нормальные показатели ИМТ в возрастной когорте 40–75 лет имели только 12–15% пациентов. Избыточная масса тела чаще встречалась у лиц старше 60 лет. Ожирение I ст. определялось у каждого третьего пациента в обеих группах, распространенность его составила 31–32%. Частота встречаемости ожирения II–III ст. была выше у пациентов более молодого возраста, т.е. в 1 гр. (16,1% против 4,6% во 2 гр., $p < 0,05$; 9,7% против 4,8% во 2 гр., $p < 0,05$, соответственно), что связано с особенностями выборки – преобладанием лиц с СД 2 типа в возрастной группе 40–59 лет.

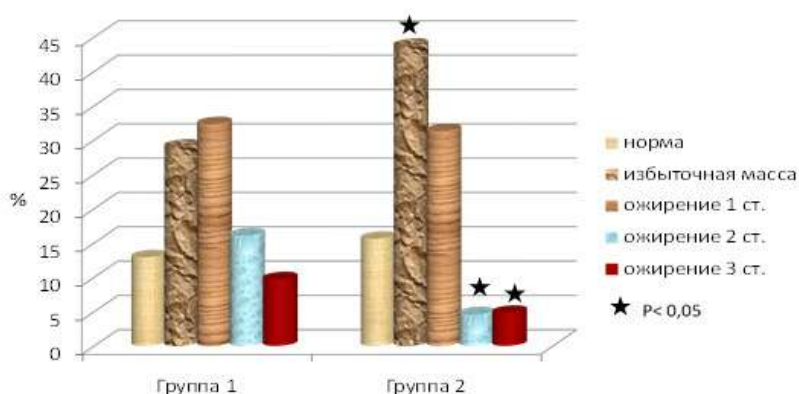


Рис. Распространенность ожирения в (%) у пациентов зрелого (1 группа) и пожилого (2 группа) возраста

Антропометрические показатели (рост, вес, ИМТ), и показатели композиционного состава тела: внутри- и внеклеточная вода, общее количество воды, безжировая масса тела, масса телесного и висцерального жира, мышечная масса в сравнении у 2 групп представлены в таблице.

Таблица. Показатели композиционного состава тела (кг, %), в зависимости от массы тела и возраста, $M \pm m$

Показатель	1 группа (40–60 лет)				2 группа (61–74 года)			
	Норм. ИМТ	Избыт. масса тела	Ожирение I ст.	Ожирение II-III ст.	Норм. ИМТ	Избыт. масса тела	Ожирение I ст.	Ожирение II-III ст.
Рост (см)	163,3 ±8,62	165,9 ±8,02	166,1 ±7,32	164,6 ±8,98	164,3 ±3,50	165,8 ±8,91	162,9 ±5,87	162,2 ±14,46
Вес (кг)	61,5 ±8,27	77,3 ±8,90	89,5 ±8,54	106,7 ±14,04	61,2 ±5,22	75,1 ±6,72	86,2 ±8,84	105,5 ±15,74
ИМТ(кг/м ²)	23,1 ±2,32	28,1 ±1,22	32,4 ±1,29	39,3 ±3,40	22,7 ±1,89	27,4 ±1,48	32,4 ±1,65	40,1 ±2,80
Внутриклеточная вода (кг)	17,4 ±2,71	22,7* ±3,47	23,1* ±4,37	22,9* ±4,67	18,9# ±1,61	21,4* ±3,21	21,1* ±2,72	22,1* ±7,81
Внутриклеточная вода (%)	53,5 ±4,43	57,0 ±2,40	56,9 ±1,66	58,3 ±2,76	55,8 ±1,69	56,2 ±1,12	56,3 ±2,25	57,2 ±2,64
Внеклеточная вода (кг)	15,1 ±1,80	16,6 ±1,92	17,4 ±2,49	16,6 ±4,03	15,0 ±1,54	16,7 ±2,53	16,4 ±1,99	16,1 ±3,62
Внеклеточная вода (%)	46,5 ±4,43	43,0 ±2,40	43,1 ±1,66	41,8 ±2,76	44,2 ±1,69	43,8 ±1,12	43,7 ±2,25	42,8 ±2,64
Общее кол-во воды (кг)	32,5 ±3,68	39,7* ±5,01	40,5* ±6,76	39,6* ±8,39	33,8 ±2,97	38,1* ±5,67	37,5* ±4,36	38,2* ±11,45
Общее кол-во воды (%)	53,0 ±2,55	50,2 ±4,38	45,0* ±3,43	37,2* ±6,42	55,4 ±4,40	50,6 ±4,17	43,3* ±2,70	35,7* ±5,30
Безжировая масса тела (кг)	44,2 ±5,22	53,8* ±7,0	55,1* ±9,12	56,7* ±10,61	46,0 ±4,13	51,8* ±7,76	51,1* ±5,99	53,4* ±14,88
Безжировая масса тела (%)	72,1 ±3,70	67,8* ±6,20	61,3* ±4,52	53,1* ±6,43	75,4# ±6,27	68,8* ±5,75	59,0* ±3,61	50,0* ±5,99
Масса (кг) телесного жира	17,3 ±3,78	24,2* ±4,39	34,4* ±2,50	50,0* ±9,57	15,2# ±4,33	23,3* ±3,89	35,4* ±5,05	52,1* ±3,24
Масса (%) телесного жира	27,9 ±3,70	31,2* ±6,20	38,7* ±4,53	46,9* ±6,43	24,6 ±6,27	31,1* 5,73	40,8* ±3,50	50,0* ±5,99
Масса (%) висцерального жира	6,0 ±2,18	10,1* ±3,20	13,3* ±2,81	18,6*# ±3,86	9,8# ±4,12	11,8 ±2,95	14,5* ±2,45	19,8*# ±4,55
Мышечная масса (%)	44,5 ±3,28	40,8 ±5,04	32,3* ±4,89	23,0* ±6,16	43,8 ±5,22	42,1* ±4,65	31,6* ±4,80	19,8*# ±6,20

Примечание: * $p < 0,05$ сравнение с норм. массой внутри группы; # $p < 0,05$ сравнение показателей между группами

Анализ представленных данных показал, что группы были сопоставимы по ср. значениям роста

вне зависимости от возраста и массы тела, следовательно, на композиционный состав тела оказывало наибольшее влияние соотношение мышечной и жировой массы. Содержание внутриклеточной воды увеличивалось в зависимости от массы тела, что объясняется задержкой интрацеллюлярной жидкости в жировой ткани, и было выше у пациентов пожилого возраста с нормальным ИМТ в сравнении со зрелым возрастом, из-за увеличенного содержания висцерального жира. Выраженных статистически значимых изменений в содержании внеклеточной воды как в кг, так и в % выявлено не было, что объясняется критериями исключения выборки – среди обследованных не было пациентов с ХСН и патологией почек. Общее количество воды прогрессивно уменьшалось параллельно в обеих возрастных группах с увеличением ИМТ и уменьшением мышечной массы. Известно, что объем жидкости тесно связан с мышцами, являющимися в норме основным депо жидкости в организме [3].

При изучении показателей, отражающих МТЖ (в %) оказалось, что у пациентов с нормальной и избыточной массой тела в обеих группах они были сопоставимы со среднепопуляционным значениями, полученных и в других исследованиях, изучавших особенности содержания жировой ткани по данным биоимпедансометрии у пациентов без ожирения [8]. У пациентов зрелого возраста с нормальной и избыточной массой тела МТЖ составила 27,9–31,2%, у пациентов пожилого возраста: 24,6–31,1%. В работах Старчик Д.А с соавт. (2015г.) диапазон колебаний показателей МТЖ у женщин без ожирения с различными соматотипами составил 16,2–34,8% в зрелом возрасте и 17,6– 40,0% в пожилом. Следует отметить, что в нашей выборке преобладали женщины (20 из 31 чел. в зрелом и 50 из 64 чел. в пожилом возрасте).

Исследование показало, что у пациентов с избыточной массой тела в пропорции МТЖ/ММ превалировала мышечная масса в обеих группах (31,1/40,8% в 1 гр. и 31,2/42,1 % во 2 группе), что свидетельствовало о низком риске развития саркопении. Изменение пропорции МТЖ/ММ в «худшую, обратную сторону» произошло у пациентов с 1 ст. ожирения (38,7/32,3% в 1 гр. и 40,8/31,6% во 2 гр.), однако, средние значения показателя ММ еще превышали 30%, хотя и в незначительной степени. Следует отметить, что у всех пациентов с 2–3 ст. ожирения значения ММ были ниже «критических» референсных значений индивидуальной нормы вне зависимости от возраста, и составили в среднем 23% в 1 гр. и 19,8% во 2 гр. Уровень висцерального жира увеличивался у пациентов пожилого возраста в сравнении со зрелым, как с нормальной массой тела, так и с ожирением.

Анализ распространенности саркопении в зависимости от ИМТ, представленный в наших предыдущих исследованиях [2] показал, что у пациентов с нормальным ИМТ и избыточной массой тела в обеих возрастных группах саркопения не встречалась. Показатели средних референсных значений индивидуальной нормы для ММ по данным БИА у всех превышали 30% от массы тела, что свидетельствует о сохранении у них нормального соотношения мышечного и жирового компонента композиционного состава тела. У пациентов в возрасте 40-60 лет с 1 ст. ожирения в 30% случаев диагностировалась пресаркопения (снижение ММ при норм показателях МС и МФ), а у 10 % – саркопения (снижение ММ + снижение МС или МФ), у 60% пациентов с 1 ст. ожирения в 1 гр. саркопения еще не было. У пациентов в возрасте 61-74 г. распространенность саркопении была выше, чем в 1 гр. (15%; $p < 0,05$), а в 35% случаев, т.е у каждого третьего больного диагностирована тяжелая саркопения (снижение ММ, МС, и МФ). У пациентов со 2 ст. ожирения распространенность саркопении и тяжелой саркопении достигала в 1 гр. 80%, во 2 гр. 86,3%. При ожирении 3 ст. тяжелая саркопения встречалась практически у всех пациентов вне зависимости от возраста.

Обсуждение результатов исследования

Исследование композиционного состава тела с помощью БИА у пациентов амбулаторного звена показало достоверное уменьшение мышечной массы у пациентов с 1 ст. ожирения уже с 40-летнего возраста. Пресаркопения диагностировалась у каждого третьего пациента в исследуемой выборке, которая была случайной, т.к. включала пациентов, наблюдаемых участковым терапевтом на обычном городском участке при приглашении их на профилактический осмотр или при проведении диспансеризации. Сложности рутинной диагностики этого состояния состоят в том, что антропометрические данные (окружность плеча или голени) у пациентов с ожирением могут быть в пределах «нормы» за счет жировой ткани, которая содержится не только в подкожном и висцеральном жире, но и в мышечной ткани [5]. А так как МС и МФ при наличии пресаркопении будут сохранены, пациент не попадет в «поле зрения гериатра» при проведении комплексного гериатрического осмотра, т.к. показатели динамометрии и скорости ходьбы будут в норме. И только при развитии саркопении или тяжелой саркопении, зафиксированной по снижению «силы сжатия кисти» скорости походки или другими тестами SPPB, пациент начнет получать терапию, направленную на профилактику саркопении. Поэтому применение биоимпедансного анализа

композиционного состава тела, являющегося недорогим и адаптированным для рутинной амбулаторной практики методом рекомендовано, в целом ряде исследований, изучавших его применение на различных когортах больных, особенно страдающих ожирением и сахарным диабетом, так как он позволяет достаточно рано зафиксировать снижение мышечной массы [3, 6-8].

Данное исследование показало, что для раннего начала профилактических мероприятий по борьбе с саркопенией, пациентам амбулаторного звена старше 40 лет с 1 ст. ожирения, распространенность которого чрезвычайно широка, следует рекомендовать исследование композиционного состава тела с целью «первичного скрининга пресаркопении», определяемой по снижению мышечной массы. Известно, что сила и масса мышц начинает снижаться после 30 лет, а после 60 лет этот процесс ускоряется, изменяя композиционный состав тела в сторону преобладания жировой массы [3-5].

Ранняя профилактика потери мышечной массы (регулярная физическая нагрузка в сочетании с приемом препаратов, содержащих витамин D, изометрические упражнения, коррекция белка в диете, прием витаминов группы В и др.) может проводиться в амбулаторном звене на стадии пресаркопении, еще до того момента, когда потеря мышечной массы приведет к выявляемому снижению мышечной силы и мышечной функции и в дальнейшем по мере увеличения возраста, пациент перейдет в следующую стадию биологического старения – старческую астению, быстро приводящую к потере способности к самообслуживанию, инвалидизации и смерти.

Выводы

1. Среди пациентов амбулаторного звена старше 40 лет распространенность избыточной массы тела и ожирения достигает 85-88%, ожирение 1 ст. встречается у каждого третьего пациента.
2. Исследование композиционного состава тела с помощью биоимпедансометрии может быть скрининговым для определения «группы риска» по развитию саркопении среди пациентов терапевтического участка с ожирением 1 ст., если показатели мышечной массы составляют менее 30% от общей массы тела.
3. Ранняя диагностика пресаркопении с использованием простого, доступного в амбулаторной практике метода БИА позволит начинать профилактические мероприятия на стадии, когда резервные возможности сохранения мышечной массы еще не исчерпаны, т.к. функции ходьбы и «сила сжатия кисти» находятся в пределах возрастной нормы.

Литература (references)

1. Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кочергина А.М. и др. Избыточная масса тела и ожирение среди жителей Кемеровской области: распространенность, ассоциация с факторами сердечнососудистого риска // Российский семейный врач: научно – практический журнал. – 2017. – №21(4). – С. 42-49. [Barbarash O.L., Karetnikova V.N., Kochergina A.M. i dr. *Rossijskij semejnij vrach: nauchno – prakticheskij zhurnal*. Russian family doctor. – 2017. – N21 (4). – P. 42-49. (in Russian)]
2. Голованова Е.Д., Айрапетов К.В. Распространенность саркопении у пациентов зрелого и пожилого возраста на терапевтическом участке // Science of Europe. – 2020. – V.1. – N.56. – P. 3-6. [Golovanova E.D., Ajrapetov K.V. *Science of Europe*. – 2020. – V.1. – N56. – P. 3-6. (in Russian)]
3. Гурьева И.В., Онучина Ю.С., Дымочка М.А. и др. Особенности саркопении и состава тела на основании биоимпедансометрии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Вопросы диетологии. – 2017. – Т.7, №3. – С. 11-19. [Gur'eva I.V., Onuchina Yu.S., Dymochka M.A. i dr. *Voprosy dietologii*. Questions of dietetics. – 2017. – V.7, N3. – P. 11-19. (in Russian)]
4. Драпкина О.М., Купрейшвили Л.В., Фомин В.В. Композиционный состав тела и его роль в развитии метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – №16(5). – С. 81-85. [Drapkina O.M., Kuprejshvili L.V., Fomin V.V. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. Cardiovascular Therapy and Prevention. – 2017. – N16 (5). – P. 81-85. (in Russian)]
5. Зоткин Е.Г., Сафонова Ю.А., Шкиреева С.Ю. Возраст-ассоциированная саркопения: определение, диагностика и подходы к профилактике. Фарматека. – 2013. – №2. – С. 33-38. [Zotkin E.G., Safonova YU.A., Shkireeva S.YU. *Farmateka*. Farmateka. – 2013. – N2. – P. 33-38. (in Russian)]

6. Ковтун С.В., Чернышов С.В. Актуальность и проблемы ожирения среди призывников на примере Центрального округа войск национальной гвардии Российской Федерации // Медицинский вестник МВД. – 2019. – №6 (103). – С. 66-70. [Kovtun S.V., Chernyshov S.V. *Medicinskij vestnik MVD*. Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs. – 2019. – №6 (103). – P. 66-70. (in Russian)]
7. Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г., Руднев С.Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. – Наука. – 2009. – С. 392. [Nikolaev D.V., Smirnov A.V., Bobrinskaya I.G., Rudnev S.G. *Nauka*. Science. – 2009. – P. 392. (in Russian)]
8. Старчик Д.А., Никитюк Д.Б. Конституциональные особенности содержания жировой ткани у женщин зрелого возраста (по данным биоимпедансометрии). Морфологические ведомости. – 2015. – №3. – С. 35-40. [Starchik D.A., Nikityuk D.B. *Morfologicheskie vedomosti*. Morphological Newsletter. – 2015. – №3. – S. 35-40. (in Russian)]
9. Anker S.D., Morley J.E., von Haehlinget al. To the ICD-10 code for sarcopenia // Cachexia, Sarkopenia and Muscle. – 2016. – V.7, N5. – P. 512-514.
10. Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. Age and Ageing. – 2010. – N39. – P. 412-423.
11. Zhang Y., Wang S. Differences in development and the prevalence of obesity among children and adolescents in different socioeconomic status districts in Shandong, China. Annals of Human Biology. – 2012. – N39(4). – P. 290-296.
12. <http://www.who.int/ageing/en/>

Информация об авторах

Голованова Елена Дмитриевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: golovanovaed@rambler.ru

Айрапетов Карен Викторович – очный аспирант кафедры общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: karenajrapetov1@mail.ru

Деменкова Анастасия Игоревна – студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: anastasiya_krist@mail.ru

Жигунова Ангелина Сергеевна – студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: laschina.lina@yandex.ru

Баженова Дарья Сергеевна – врач-ординатор кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: benbarnes2014@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ РАСПРОСТРАНЁННОСТИ УПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ И ТРЕЗВОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ У МОЛОДЕЖИ РАЗНОГО ПОЛА И ВОЗРАСТА

© Блажко А.С.¹, Переверзев В.А.¹, Сикорский А.В.¹, Евсеев А.В.²,
Правдивцев В.А.², Никитина О.С.¹, Разводовский Ю.Е.³, Вэлком М.О.⁴,
Корзун Д.Л.⁵, Переверзева Е.В.¹

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр. Дзержинского, 83

² Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

³ Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси, Республика Беларусь, 230009, Гродно, ул. Бульвар ленинского комсомола, 50

⁴ Нил Университет Нигерии, Нигерия, ФТС, Абужа, 240102, объездная дорога аэропорта Джаби, область исследований и учреждений, Кадастровая зона С-го О, участок 681

⁵ Поволжский государственный университет физической культуры, спорта и туризма Россия, Казань

Резюме

Цель. Изучение распространённости потребления алкоголя (в том числе его признаваемого количества, частоты, возникающих вредных последствий) среди студентов младших курсов разного пола в сравнении с аналогичными показателями десятилетней давности; а также анализ динамики увеличения удельного веса молодых лиц, употребляющих алкоголь, в разные возрастные периоды их психического развития.

Методика. Исследование выполнено с добровольным участием студентов 1-го и 2-го курсов всех факультетов учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (УО «БГМУ»). Все студенты, согласившиеся участвовать в исследовании, заполняли три анкеты: «Общая» и анкеты психометрических тестов «AUDIT» и «CAGE». Для полного анализа использовались анкеты студентов, набравшим в тесте «Искренность» 6-10 баллов (60-100%). В 2019/2020 году таких анкет было 690 от 526 девушек и 164 юношей, в 2007/2008 г. их число составило 565 от 415 студенток и 150 студентов. Ответы на вопросы тестов «AUDIT» и «CAGE» позволило оценить у испытуемых наличие проблем, обусловленных алкоголем, а также рассчитать частоту и объём (разовый, месячный и годовой в пересчёте на абсолютный этанол) его потребления. Вопросы анкеты «Общая» позволяли дополнительно рассчитать стаж (общую длительность) и возраст начала потребления алкоголя, а также узнать возраст самого испытуемого, его пол, вероисповедание, отношение к здоровому образу жизни. У всех 690 студентов рассчитывали средний балл успеваемости по изучаемой дисциплине на момент исследования. Межполовой градиент у респондентов рассчитывался как соотношение распространённости трезвого образа жизни и употребления алкогольных напитков (в том числе, в опасном и вредном режиме, т.е. при злоупотреблении этанолом) среди молодых людей (девушек и юношей) разного пола. Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа.

Результаты. Установлено уменьшение распространённости трезвого образа жизни среди студентов младших курсов в 2019/2020 г, по сравнению с данными 2007/2008 г. У девушек оно составило 5,9% за счёт возрастания удельного веса среди них студенток, употребляющих алкоголь в режиме низкого риска на 4,5% и в опасном и вредном режимах на 1,4% ($\chi^2=7,771$; $p<0,05$ при $df=2$). Среди юношей уменьшение распространённости трезвого образа жизни составило 2,7% за счёт существенного возрастания среди них лиц, употребляющих алкоголь в режиме низкого риска на 13,1% при уменьшении потребления этанола в опасном и вредном режимах на 10,4% ($\chi^2=6,186$; $p<0,05$ при $df=2$). Результатом указанных изменений удельного веса потребления алкоголя молодёжью в разных режимах явилось снижение межполового градиента «употребления алкоголя с вредными последствиями» между девушками и юношами в 1,8 раза: среди студентов младших курсов в 2007/2008 учебном году он был равен 1:3,05; у студентов 2019/2020 года он составил только 1:1,69. Распространённость употребления алкоголя и её динамика у девочек и девушек были достоверно шире в 1,19-2,36 раза ($\chi^2=28,720$; $p<0,001$ при $df=9$) и более быстрыми в 1,20-3,25 раза ($\chi^2=14,359$; $p<0,01$ при $df=4$) темпами во все возрастные периоды психического развития детей и подростков по сравнению с мальчиками и юношами.

Заключение. Установлено уменьшение удельного веса молодежи, ведущей трезвый образ жизни, и существенное снижение межполового градиента «употребления алкоголя с вредными

последствиями» между девушками и юношами в 1,8 раза в 2019/2020 г. по сравнению с таковым в 2007/2008 учебном году, а также более широкая распространенность потребления этанола и её более выраженная динамика у девочек и девушек в 1,19-2,36 раза ($p<0,001$) и в 1,20-3,25 раза ($p<0,01$) по сравнению с мальчиками и юношами во все возрастные периоды психического развития детей и подростков. Это указывает на существенный рост алкогольных проблем у молодых женщин Беларуси и необходимость постоянного мониторинга распространённости употребления алкоголя ими, а также пропаганды трезвого образа жизни, прежде всего, среди родителей, а затем школьников и студенток при активном привлечении к этому педагогов, тренеров, священнослужителей.

Ключевые слова: молодежь, студенты, школьники, пол, этанол, употребление алкоголя

DYNAMICS OF INDICATORS OF THE PREVALENCE OF ALCOHOL CONSUMPTION AND A SOBER LIFESTYLE AMONG YOUNG PEOPLE OF DIFFERENT GENDERS AND AGES

Blazhko A.S.¹, Pereverzev V.A.¹, Sikorsky A.V.¹, Evseev A.V.², Pravdivtsev V.A.², Nikitina O.S.¹, Razvodovsky Yu.E.³, Velkom M.O.⁴, Korzun D.L.⁵, Pereverzeva E.V.¹

¹Belarusian state medical University, 83, Dzerzhinskogo Av., 220116, Minsk, Republic of Belarus

²Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

³Institute of biochemistry of biologically active compounds of NAS of Belarus, 50, Boulevard of Leninskogo Komsomola St., 230009, Grodno, Republic of Belarus

⁴Nile University of Nigeria, site 681, Cadastral zone C-00, Jabi airport bypass, research and institutions area, FCS, 240102, Abuja, Nigeria

⁵The Volga State University of Physical Culture, Sports and Tourism Russia, Kazan

Abstract

Objective. To study the prevalence of alcohol consumption (including its recognized amount, frequency, and harmful consequences) among junior students of different sexes in comparison with similar indicators ten years ago; as well as to analyze the dynamics of the increase in the proportion of young people who use alcohol in different age periods of their mental development.

Method. The study was carried out with the voluntary participation of 1st and 2nd year students of all faculties of the educational institution "Belarusian State Medical University" ("BSMU"). All students who agreed to participate in the study completed three questionnaires: "General" and questionnaires of psychometric tests "AUDIT" and "CAGE". For a complete analysis, we used questionnaires of students who scored 6-10 points (60-100%) in the "Sincerity" test. In 2019/2020, there were 690 such questionnaires from 526 girls and 164 boys, in 2007/2008, their number was 565 from 415 female students and 150 male students. The answers to the questions of the "AUDIT" and "CAGE" tests allowed us to assess the presence of alcohol-related problems in the respondents, as well as to calculate the frequency and volume (one-time, monthly and annual in terms of absolute ethanol) its consumption. The questions of the questionnaire "General" allowed to additionally calculate the length (total duration) and the age of the beginning of alcohol consumption, as well as to find out the age of the respondent, their gender, religion, attitude to a healthy lifestyle. For all 690 students, the average academic performance score in the discipline studied at the time of the study was calculated. The inter-gender gradient in the respondents was calculated as the ratio of the prevalence of a sober lifestyle and the use of alcoholic beverages (including in a dangerous and harmful mode, i.e., when abusing ethanol) among young people (girls and boys) of different sexes. The research materials were subjected to statistical processing using the methods of parametric and nonparametric analysis.

Results. A decrease in the prevalence of a sober lifestyle among undergraduate students in 2019/2020 was found in comparison with the data of 2007/2008. In girls, it was 5.9% due to an increase in the proportion of female students who consume alcohol in low-risk mode by 4.5% and in dangerous and harmful modes by 1.4% ($\chi^2=7,771$; $p<0.05$ at $df=2$). Among young men, the decrease in the prevalence of a sober lifestyle was 2.7% due to a significant increase of people who drink alcohol in a low-risk mode by 13.1%, while the decrease in ethanol consumption in dangerous and harmful modes - by 10.4% ($\chi^2=6,186$; $p<0.05$ at $df=2$). The result of these changes in the specific weight of alcohol consumption by young people in different modes was a decrease in the inter-gender gradient of "alcohol consumption with harmful consequences" between girls and boys by 1.8 times: among junior students in the 2007/2008 academic year, it was equal to 1:3.05; for 2019/2020 students, it was only 1:1.69. The prevalence of alcohol use and its dynamics in girls were significantly wider by 1.19-2.36 times ($\chi^2=28,720$; $p<0.001$ at

df=9) and faster by 1.20-3.25 times ($\chi^2=14,359$; $p<0.01$ at $df=4$) rates in all age periods of mental development of children and adolescents compared to boys.

Conclusion. A decrease in the proportion of young people who lead a sober lifestyle and a significant decrease in the inter-gender gradient of "alcohol consumption with harmful consequences" between girls and boys by 1.8 times in 2019/2020 compared to that in the 2007/2008 academic year, as well as a wider prevalence of ethanol consumption and its more pronounced dynamics in girls by 1.19-2.36 times ($p<0.001$) and 1.20-3.25 times ($p<0.01$) compared to boys in all age periods of mental development of children and teenagers were revealed. This indicates a significant increase in alcohol problems among young women in Belarus and the need for constant monitoring of the prevalence of alcohol consumption by them, as well as the promotion of a sober lifestyle, first of all, among parents, and then schoolgirls and students, with the active involvement of teachers, coaches, and clergy.

Keywords: young people, students, schoolchildren, ethanol, alcohol consumption, gender

Введение

Более широкая распространённость употребления алкоголя (УА) в среде молодежи по сравнению со взрослыми людьми является хорошо известным фактом [2, 5, 8-10, 14, 15] и основанием для его изучения в подрастающем поколении молодых людей. Причем, этот процесс изучения удельного веса лиц УА среди молодёжи требует также установления того уязвимого возрастного периода психического развития молодых людей, когда прирост распространённости потребления алкогольных напитков является максимальным для своевременной организации антиалкогольных мероприятий.

Цель исследования – изучение распространённости потребления алкоголя (в том числе его признаваемого количества, частоты, возникающих вредных последствий) среди студентов младших курсов разного пола в сравнении с аналогичными показателями десятилетней давности; а также анализ динамики увеличения удельного веса молодых лиц, употребляющих алкоголь, в разные возрастные периоды их психического развития.

Методика

Исследование выполнено в 2019-2020 учебном году при добровольном участии 832 белорусских студентов-медиков младших (1-го и 2-го) курсов всех факультетов учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (УО «БГМУ»). Отказались от участия в исследовании только 10 студентов из 842 респондентов, которым было предложено пройти анкетирование. Все молодые респонденты, согласившиеся участвовать в исследовании (832 человека), заполнили три анкеты: «Общая» и анкеты психометрических тестов «AUDIT» и «CAGE».

Анкета «Общая» и текст информированного добровольного согласия на участие в исследовании были утверждены Комитетом по биомедицинской этике УО «БГМУ» 10.02.2019. Ответы на вопросы, содержащиеся в анкете «Общая», позволяли оценить искренность (правдивость) ответов респондентов и получить общие сведения о них, включая их отношение к алкоголю (трезвенник или лицо, употребляющее алкогольные напитки). Ответы на вопросы шкалы «Лжи» из методики «Уровень невротизации-психопатизации» [7], представленные в анкете «Общая», позволяли оценить искренность студентов, что необходимо для суждения о степени доверия ответам респондентов и по другим тестам, что соответствует современным требованиям проведения психометрической диагностики [3, 10]. Результаты анкетирования учитывались только в случае правдивых ответов – на 6 и более (из 10-ти) вопросов шкалы «Лжи» (т.е. в 60-100% случаев). Все анкеты студентов, набравших в тесте «Искренность» 5 и менее баллов ($\leq 50\%$) согласно рекомендаций [3, 7], удалялись без интерпретирования. По результатам анализа ответов теста «Искренность» анкеты 142 белорусских студентов были исключены из дальнейшей обработки. Для дальнейшего анализа использовались анкеты 690 студентов-медиков: 164 юношей и 526 девушек. В 2007/2008 г. анализ проводили по анкетам 565 студентов-медиков 1 и 2 курсов: 415 девушек и 150 юношей, набравшим в тесте «Искренность» 6-10 баллов (60-100%).

Для выявления распространённости употребления алкогольных напитков и связанных с этим (алкогольных) проблем у респондентов были использованы рекомендованные ВОЗ психометрические тесты «AUDIT» и «CAGE» [14], которые разрешены для использования в

наркологической и общемедицинской практике как в Республики Беларусь [1], так и в Российской Федерации [2]. Это позволило оценить у испытуемых наличие проблем, обусловленных алкоголем, а также рассчитать частоту и объём (разовый, месячный и годовой в пересчёте на абсолютный этанол) его потребления. Полученные результаты сравнивали с аналогичными показателями, полученными нами при скрининге, проведенном 12 лет назад (в 2007/2008 учебном году). Ответы на другие вопросы анкеты «Общая» позволяли рассчитать стаж и возраст начала потребления алкоголя, а также длительность периодов трезвости, узнать возраст самого респондента, его пол, место рождения, вероисповедание, отношение к здоровому образу жизни.

Для изучения возрастной динамики начала употребления алкоголя молодёжью взята периодизация психического развития детей и подростков Д.Б. Эльконина (1971), применяемая и в настоящее время [11, 12]. Для этого в процессе анализа (данных из анкет студентов о начале потребления алкогольных напитков) были выделены следующие возрастные группы: 1-я – дети 3-6 лет (дошкольники); 2-я – дети 7-10 лет, ученики младшей школы; 3-я – подростки 11-14 лет (ученики средних классов); 4-я – подростки 15-17 лет (старшеклассники); 5-я девушки и юноши 18-23 лет (студенты 1-2 курсов УО «БГМУ», которые собственно и заполняли анкеты).

Межполовой градиент у респондентов рассчитывался как соотношение распространенности употребления алкогольных напитков (в том числе, в опасном и вредном режиме) среди молодых людей (девушек/юношей) разного пола, когда показатель для молодых респонденток был принят за единицу.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа [4, 6]. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 10 (разработчик – StatSoft.Inc).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Колмогорова-Смирнова, а также показатели асимметрии и эксцесса. В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M), стандартных отклонений (SD) и стандартных ошибок средних величин (m). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений, долей в процентах, а также долей в виде коэффициентов вариации с рассчитанными для них ошибками (ошибками долей и ошибками коэффициентов вариации [6]).

Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. Значение критерия χ^2 сравнивалось с критическими значениями для $(r - 1) \times (c - 1)$ числа степеней свободы. В том случае, если полученное значение критерия χ^2 превышало критическое, делался вывод о наличии статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска и исходом при соответствующем уровне значимости. Оценка различий между двумя долями проводилась с помощью t -критерия, который сравнивался с его критическими значениями для выбранного числа наблюдений (при уровне значимости $p < 0,05$), или же путём сравнения коэффициентов вариации (долей) распространённости признака и их ошибок в двух независимых выборках на основании следующего алгебраического выражения неравенства [6]:

$$\frac{\text{абсолютное значение разности коэффициентов вариации (долей)}}{\text{корень квадратный из суммы квадратов ошибок коэффициентов вариации}} > 3 + 6/(N-4)$$

При выполнении неравенства, т.е. когда левая половина была больше правой, различия считались достоверными.

Результаты исследования и их обсуждение

Особую тревогу с употреблением алкоголя молодёжью вызывает факт его широкого распространения среди молодёжи, особенно, среди девушек. Проведенный сравнительный анализ динамики потребления алкоголя и проблем, вызываемых им, за последние 12 лет у студентов-медиков, результаты которого представлены в табл. 1, показал достоверное сокращение распространённости трезвого образа жизни на 5,9% ($\chi^2=7,225$; $p < 0,025$ при $df=1$) среди студенток младших курсов за счёт возрастания удельного веса среди них девушек, употребляющих алкоголь в режиме низкого риска на 4,5%, а также в опасном и вредном режимах на 1,4% ($\chi^2=7,771$; $p < 0,05$ при $df=2$), за счёт резкого, более чем 2-х кратного, повышения количества признаваемого разового

и месячного потребления этанола ими. Для сравнения у юношей эта негативная динамика употребления алкоголя (например, уменьшение распространённости трезвого образа жизни, увеличение месячной дозы этанола, в 1,57 раза, а не двукратное) была менее выраженной по сравнению с девушками, а по целому ряду показателей даже было существенное снижение вредных последствий действия этанола (выраженное и достоверное понижение распространённости потребления алкоголя в опасном и вредном режимах на 10,4% (в 1,57 раза), получения травм (в 2,43 раза), утраты контроля за потреблением алкогольных напитков /в 3,06 раза/, желая опохмелиться (в 1,70 раза), частоты УА в 1,47 раза). Таким образом, установлено уменьшение распространённости трезвого образа жизни среди студентов младших курсов. У девушек за 12 лет оно составило 5,9% ($\chi^2=7,225$; $p<0,025$ при $df=1$) за счёт возрастания удельного веса среди них студенток, употребляющих алкоголь в режиме низкого риска на 4,5%, а также в опасном и вредном режимах на 1,4% ($\chi^2=7,771$; $p<0,05$ при $df=2$). Для юношей за 12 лет снижение распространённости трезвого образа жизни составило 2,7% за счёт существенного возрастания удельного веса среди них лиц, употребляющих алкоголь в режиме низкого риска на 13,1% при уменьшении потребления этанола в опасном и вредном режимах на 10,4% ($\chi^2=6,186$; $p<0,05$ при $df=2$).

Таблица 1. Динамика распространённости трезвого образа жизни, употребления алкоголя (УА) и его показателей за последние двенадцать лет среди студентов-медиков разного пола

Показатель	среди (у) девушек			среди (у) юношей		
	2019/2020 учеб. год	2007/2008 учеб. год	динамика к 2008 г.	2019/2020 учеб. год	2007/2008 учеб. год	Динамика к 2008 г.
Группа	№1	№2	-	№3	№4	-
Общее число респондентов в группе	n=526	n=415	-	n=164	n=150	-
Распространённость трезвого образа жизни	n _{1.1} =50* [■] 9,5%* [▲]	n _{2.1} =64* [■] 15,4%* [▲]	↓1,62 раза* -5,9% [▲]	n _{3.1} =24 [□] 14,6%	n _{4.1} =26 [□] 17,3%	↓1,18 раза [□] -2,7%
Распространённость УА в режиме низкого риска (AUDIT 1-7 баллов)	n _{1.2} =419* 79,7%	n _{2.2} =312* 75,2%	↑1,06 раза* +4,5%	n _{3.2} =110 [□] 67,1% [▲]	n _{4.2} =81 [□] 54,0% [▲]	↑1,24 раза [□] +13,1% [▲]
Распространённость УА в опасном и вредном режимах (AUDIT ≥8 баллов)	n _{1.3} =57* 10,8%	n _{2.3} =39* 9,4%	↑1,15 раза* +1,4%	n _{3.3} =30 [□] 18,3% [▲]	n _{4.3} =39 [□] 28,7% [▲]	↓1,57 раза [□] -10,4% [▲]
* – χ^2 между группами №1 и №2 для всех трёх подгрупп (1.1;1.2;1.3 и 2.1;2.2;2.3) в каждой группе = 7,771; $p<0,05$ при $df=2$ и критическом значении $\chi^2=5,991$ для $p=0,05$;				□ – χ^2 между группами №3 и №4 для всех трёх подгрупп = 6,186; $p<0,05$ при $df=2$;		
▲ – достоверность различий ($p<0,05$) между долями трезвенников в подгруппах 1.1-2.1				▲ – различия достоверны ($p<0,05$) в подгруппах 3.2-4.2 и 3.3-4.3		
УА в пересчёте на этанол (мл/раз), M±m	59±1,6 [▲]	26±1,8 [▲]	↑2,27раза [▲]	87±4,9 [▲]	35±2,8 [▲]	↑2,49 раза [▲]
Частота УА (раз/месяц), M±m	1,5±0,06	1,5±0,07	=	1,7±0,11 [▲]	2,5±0,14 [▲]	↑1,47 раза [▲]
УА в пересчёте на этанол (мл/месяц), M±m	96±5,3 [▲]	40±6,9 [▲]	↑2,40раза [▲]	166±19,3 [▲]	106±14,2 [▲]	↑1,57 раза [▲]
Средний балл теста «AUDIT», M±m	3,80±0,14 [▲]	3,07±0,17 [▲]	↑1,24раза [▲]	5,40±0,30	5,98±0,50	↓1,11 раза
Коэффициенты линейной регрессии (КР) между баллом успеваемости и баллом теста «AUDIT»	КР= -0,29* *p=0,000	КР=-0,086* *p=0,002	↑3,37 раза	КР= -0,16* *p=0,042	КР=-0,035 p=0,669	↑4,57 раза
Распространённость утраты контроля за количеством УА при выпивке (C _{кв} ±m _{кв})	n=31 6,5±0,2% [▲]	n=15 4,3±0,2% [▲]	↑1,51 раза [▲] +2,2% [▲]	n=9 6,5±0,3% [▲]	n=21 19,6±1,3% [▲]	↓3,06 раза [▲] -13,1% [▲]
Распространённость необходимости опохмелиться утром после выпивки (C _{кв} ±m _{кв})	n=31 6,5±0,2% [▲]	n=14 4,0±0,2% [▲]	↑1,63 раза [▲] +2,5% [▲]	n=17 12,1±0,7 [▲]	n=22 20,6±1,4% [▲]	↓1,70 раза [▲] -8,5% [▲]
Распространённость получения травмы Вами или кем-то другим по причине Вашего чрезмерного УА (C _{кв} ±m _{кв})	n=36 7,6±0,3%	n=23 6,6±0,3%	↑1,15 раза +1,0%	n=14 10±0,6% [▲]	n=26 24,3±1,6% [▲]	↓2,43 раза [▲] -14,3% [▲]

Примечания: n – число студентов в группах и подгруппах; КВ – коэффициент вариации; ▲ – достоверность различий распространённости (по КВ) соответствующего показателя между группами 1-2 и 3-4

Гендерный (межполовой) градиент «употребления алкоголя с вредными последствиями» хорошо описан в отечественной и зарубежной медицинской литературе и составляет у взрослых людей в трудоспособном возрасте около 1:4 (женщины/мужчины), а у несовершеннолетних 1:2,2 [2, 8, 9]. В проведенных нами исследованиях данный показатель (гендерный градиент) опасного и вредного режимов употребления алкоголя уменьшился в 1,8 раза: в 2007/2008 учебном году он был равен 1:3,05 (табл. 1); у студентов 2019/2020 г. он составил только 1:1,69.

Таким образом, за прошедшее десятилетие произошло снижение гендерного градиента распространённости связанных с алкоголем проблем среди студентов за счет роста уровня алкогольных проблем среди девушек. В рассматриваемый период также отмечалось снижение

гендерного градиента месячной дозы употребляемого алкоголя, который в 2008/2009 учебном году составлял 1:2,65, а в 2019/2020 учебном году составил 1:1,76. Растущая вовлеченность молодых женщин в процесс алкоголизации обуславливает необходимость проведения превентивных мероприятий среди них. С целью определения времени начала проведения превентивной антиалкогольной пропаганды были проанализированы сведения респондентов о возрасте, в котором они впервые попробовали алкогольсодержащие напитки.

Анализ результатов анкетирования о начале употребления алкоголя респондентами показал, что часть из них уже в дошкольном возрасте (3-6 лет) начали потреблять алкогольные напитки (табл. 2). Доля таких респондентов составила 1,9 %, в том числе среди девушек 2,1% и среди юношей 1,2%. Большинство же респондентов начали употреблять алкогольные напитки во время учебы в школе. Так, распространенность употребления алкоголя составляла: в младшей школе среди учеников 7-10 лет 5,1% (5,9% среди девочек и 2,5% среди мальчиков); подростков 11-14 лет – 22,0% (24,7% среди школьниц и 13,5% среди школьников); старшеклассников 15-17 лет – 76,1% (79,1% среди девушек и 66,3% среди юношей); у студентов 1-2 курсов УО «БГМУ» – 89,3% (90,5% среди респонденток и 85,4% среди респондентов). Из представленных в таблице 2 данных следует, что распространённость употребления алкоголя девочками и девушками (дошкольницами и школьницами) во все возрастные периоды психического развития детей и подростков была достоверно больше аналогичных показателей у мальчиков и юношей, а также суммарно между молодыми респондентами женского и мужского пола по всем пяти выделенным группам, включая студентов.

Динамика прироста употребления алкоголя составляла у молодых лиц женского и мужского пола по отношению к трезвенникам соответствующего пола в 7-10-летнем возрасте к детям дошкольного возраста +3,9% у девочек и 1,2% у мальчиков; в 11-14 лет к младшим школьникам (7-10 лет) – +20,0% и +12,6% соответственно; в 15-17 лет к детям среднего школьного возраста (11-14 лет) – +72,4% у девушек и +60,6% у юношей; у студентов к ученикам старшей школы (15-17 лет) – +54,1% у респонденток и +57,1% у респондентов. Выявленные факты показывают, что школьный возраст (15-17 лет) является наиболее уязвимым для начала употребления алкоголя – на него приходится максимальный прирост распространённости употребления алкогольных напитков.

Таблица. 2. Возрастная динамика распространённости употребления алкоголя (УА) среди девушек (Д) и юношей (Ю)

№ Гр	Возраст лет (пе-рио- ДП, лет)	КВ распространённости УА среди:				КВ ДП УА от Тр среди:			
		девочек и Д, n=526		мальчиков и Ю, n=164		девочек и Д, n=526		мальчиков и Ю, n=164	
		N	КВ уд. веса (С), % (Мс±mc)	n	КВ уд. веса (С), % (Мс±mc)	n	КВДПУА от Тр (С), % (Мс±mc)	N	КВДПУА от Тр (С), % (Мс±mc)
1	6 (3-6)	11	2,1±0,1 *▲■	2	1,2±0,1 *▲■	11	2,1±0,1 *■□	2	1,2±0,1 *■□
2	10(7-10)	31	5,9±0,2 *▲■	4	2,5±0,2 *▲■	20	3,9±0,1 *■□	2	1,2±0,1 *■□
3	14(11-14)	130 [▲]	24,7±0,8 *▲■	22 [▲]	13,5±0,8 *▲■	99 [▲]	20,0±0,7 *■□	18 [▲]	12,6±0,7 *■□
4	17(15-17)	417 [▲]	79,1±3,7 *■	108 [▲]	66,3±5,0 *■	287 [▲]	72,5±3,7 *■□	86 [▲]	60,6±4,7 *■□
5	23(18-23)	476	90,5±4,5 *■	140	85,4±7,4 *■	59	54,1±4,6 *■□	32	57,1±6,9 *■□
Достоверность различий (—) КВ и КВДПУА между группами									
■ – χ^2 между Дев/Д и М/Ю для всех десяти подгрупп = 28,720; p<0,001 при df=9 и критическом значении $\chi^2=27,877$ для p=0,001						□ – χ^2 между Дев/Д и М/Ю = 14,359; p<0,01 при df=4 и критическом значении $\chi^2=13,277$ для p=0,01			

Примечания: n – число детей или студентов в подгруппах женского (Дев/Д – Девочки/ Девушки) или мужского (М/Ю – Мальчики/Юноши) пола; КВ – Коэффициент Вариации (распространённости УА); КВДПУАотТр – Коэффициент Вариации Динамики Прироста УА от числа оставшихся в каждой подгруппе (Дев/Д или М/Ю) Трезвенников; * – достоверность различий (p<0,05) КВ доли детей или студентов УА или КВДПУА к нулевой гипотезе в каждой подгруппе (Дев/Д или М/Ю) с 1 по 5 группы разного возраста; ▲ – достоверность различий КВ распространённости УА и КВДПУА между подгруппами Дев/М или между Д/Ю внутри своей группы; ▲ – различия достоверны (χ^2 между Д и М более 5,023 для p<0,025 при df=1) между подгруппами Дев/М или между Д/Ю внутри своей группы; ■ – достоверность различий КВДПУА между подгруппами Дев/М или между Д/Ю внутри своей группы

Следует отметить, что распространённость употребления алкоголя и её динамика у девочек и девушек (табл. 2) были достоверно шире в 1,19-2,36 раза ($\chi^2=28,720$; p<0,001 при df=9) и более быстрыми в 1,20-3,25 раза ($\chi^2=14,359$; p<0,01 при df=4) во все возрастные периоды психического развития детей и подростков (от 3 до 17 лет включительно) по сравнению с мальчиками и

юношами. Полученные факты указывают на важность постоянного мониторинга распространённости употребления алкоголя молодёжью уже начиная со школьного возраста и пропаганды трезвого образа жизни, прежде всего, среди родителей, служащих прямым примером своим детям, а затем уже и среди школьников и студентов при активном привлечении к этому педагогов, тренеров, священнослужителей.

Таким образом, ещё раз следует отметить раннее начало употребления алкоголя молодёжью (табл. 2) уже с дошкольного возраста (среди девочек 2,1%, а мальчиков 1,2%) и его резкое возрастание в школе (у подростков-старшеклассников (9-11 класс) до 72,5% среди девушек и 60,6% среди юношей). Причем распространённость употребления алкоголя девочками и девушками (дошкольницами и школьницами) во все указанные возрастные периоды психического развития детей и подростков была достоверно больше аналогичных показателей у мальчиков и юношей. Оба рассмотренных факта указывают на необходимость выделения девочек и девушек в отдельную целевую группу для проведения с ними антиалкогольной пропаганды за здоровый (трезвый) образ жизни.

Выводы

1. Установлено уменьшение распространённости трезвого образа жизни среди студентов младших курсов в 2019/2020 г. по сравнению с данными 2007/2008 г.: у девушек на 5,9% за счёт возрастания удельного веса среди них студенток, употребляющих алкоголь в режиме низкого риска на 4,5% и в опасном и вредном режимах на 1,4% ($\chi^2=7,771$; $p<0,05$ при $df=2$); у юношей на 2,7% за счёт существенного возрастания среди них лиц, употребляющих алкоголь в режиме низкого риска на 13,1% при уменьшении потребления этанола в опасном и вредном режимах на 10,4% ($\chi^2=6,186$; $p<0,05$ при $df=2$).
2. Межполовой градиент «употребления алкоголя с вредными последствиями» между девушками и юношами за 12 лет уменьшился в 1,8 раза: среди студентов младших курсов в 2007/2008 учебном году он был равен 1:3,05 (табл. 1); у студентов 2019/2020 года он составил только 1:1,69.
3. Распространённость употребления алкоголя и её динамика у девочек и девушек были достоверно шире в 1,19-2,36 раза ($\chi^2=28,720$; $p<0,001$ при $df=9$) и более быстрыми в 1,20-3,25 раза ($\chi^2=14,359$; $p<0,01$ при $df=4$) темпами во все возрастные периоды психического развития детей и подростков по сравнению с мальчиками и юношами.
4. Полученные факты указывают на важность постоянного мониторинга распространённости употребления алкоголя молодёжью уже начиная со школьного возраста и пропаганды трезвого образа жизни, прежде всего, среди родителей, а затем школьников и студентов при активном привлечении к этому педагогов, тренеров, священнослужителей.

Литература (references)

1. Алгоритм клинической диагностики алкогольной болезни печени. Инструкция по применению / Ю.В. Гаргун и др. Утверждена 5 декабря 2013 г. Регистрационный №203-1213. – Минск, 2013. – 11 с. [*Algorithm klinicheskoy diagnostiki alkogol'noy bolezni pecheni. Instruksiya po primeneniyu.* Algorithm for the clinical diagnosis of alcoholic liver disease. Instructions for use. Yu.V. Gargun et al. Approved on December 5, 2013. Registration N203-1213. – Minsk, 2013. – 11 p. (in Russian)]
2. Алкоголизм: Руководство для врачей / под ред. Н.Н. Иванца, М.А. Винниковой. – М.: ООО «Издательство «МИА», 2011. – 856 с. [*Alkoholizm: Rukovodstvo dlja vrachej.* Alcoholism: A guide for doctors / Ed. by N.N. Ivants, M.A. Vinnikova. – Moscow: ООО "Publishing house "MIA", 2011. – 856 p. (in Russian)]
3. Власенко В.И. Психофизиология: методологические принципы профессионального психологического отбора / Под ред. В.А. Переверзева. – Минск, 2005. – 244 с. [*Vlasenko, V.I. Psihofiziologija: metodologicheskie principy professional'nogo psihologicheskogo otbora. Pod red. V.A. Pereverzeva.* Psychophysiology: methodological principles of professional psychological selection. – Minsk, 2005. – 244 p. (in Russian)]

4. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Медицина, 1999. – 460 с. [Glanc S. *Mediko-biologicheskaja statistika*. Medico-biological statistics. – Moscow: Medicine, 1999. – 460 p. (in Russian)]
5. Глобальная стратегия сокращения вредного употребления алкоголя / ВОЗ. – Женева, Швейцария, 2010. – 40 с. [Global'naja strategija sokrashhenija vrednogo upotreblenija alkogolja. Global strategy for reducing the harmful use of alcohol / WHO. – Geneva, Switzerland, 2010. – 40 p. (in Russian)]
6. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. 2-е изд. – СПб: Фолиант, 2006. – 432 с. [Zajcev V.M., Lifljandskij V.G., Marinkin V.I. *Prikladnaja medicinskaja statistika*. Applied medical statistics. 2nd ed. – Saint-Petersburg: Folio, 2006. – 432 p. (in Russian)]
7. Кабанов М.М., Личко А.Е., Смирнов В.М. Методы психологической диагностики и коррекции в клинике. – Л.: Медицина, 1983. – 310 с. [Kabanov M.M., Lichko A.E., Smirnov V.M. *Metody psihologicheskoy diagnostiki i korrekcii v klinike*. Methods of psychological diagnostics and correction in the clinic. – Leningrad: Medicine, 1983. – 310 p. (in Russian)]
8. Разводовский Ю.Е. Алкоголизация женщин как атрибут современного общества // Собириология. – 2018. – №2. – С. 67-70. [Razvodovskij Ju.E. *Sobriologija*. Sobriology. – 2018. – N2. – P. 67-70. (in Russian)]
9. Разводовский Ю.Е. Зиматкина, Т.И., Переверзев В.А. и др. Гендерный градиент эпидемиологических параметров алкогольной зависимости // Современные вопросы радиационной и экологической медицины, лучевой диагностики и терапии: сборник материалов Республиканской научно-практической конференции с международным участием, 24-25 сентября 2020 г. / отв. ред. А. С. Александрович. – Гродно : ГрГМУ, 2020.- С. 248-252. [Razvodovskij Ju.E., Zimatkina, T.I., Pereverzev V.A. i dr. *Sovremennye voprosy radiacionnoj i jekologicheskoy mediciny, luchevoj diagnostiki i terapii: sbornik materialov Respublikanskoj nauchno-prakti-cheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem, 24-25 sentjabrja 2020*. Modern issues of radiation and environmental medicine, radiation diagnostics and therapy: collection of materials of the Republican scientific and practical conference with international participation, September 24-25, 2020 / ed. by A.S. Aleksandrovich-Grodno: GRSMU, 2020. – P. 248-252. (in Russian)]
10. Состояние когнитивных функций у студентов-медиков Беларуси с различным отношением к алкоголю / под ред. В.А. Переверзева. – Минск: БГМУ, 2013. – 167 с. [Sostoyaniye kognitivnykh funktsiy u studentov-medikov Belarusi s razlichnym otnosheniyem k alkogolyu / Ed. V.A. Pereverzev. The state of cognitive functions among medical students of Belarus with different attitudes towards alcohol. – Minsk: BSMU, 2013. – 167 p (in Russian)]
11. Уласень Т.В., Ваулин С.В. Полиморфизм клинико-психологических проявлений травматических переживаний у подростков, перенесенных в условиях депривационного опыта // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т.16, №3. – С. 106-113. [Ulasen' T.V.,Vaulin S.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2017. – V.16, N3. – P. 106-113. (in Russian)]
12. Уласень Т.В., Авдеева Т.Г., Марченкова О.Н. Диагностическая ценность методики определения неспецифических адаптационных реакций крови в оценке психического статуса у детей и подростков // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.19, №1. – С. 124-130. [Ulasen' T.V., Avdeeva T. G., Marchenkova O. N. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2020. – V.20, N1. – P. 124-130 (in Russian)]
13. Эльконин Д.Б. К проблеме периодизации психического развития в детском возрасте // Вопросы психологии. – 1971. – №4. – С. 6-20 [El'konin D.B. *Voprosy psikhologii*. Questions of psychology. – 1971. – N4. – P. 6-20. (in Russian)]
14. AUDIT : the Alcohol Use Disorders Identification Test: guidelines for use in primary health care(second edition) 18 November 2019. – https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67205/WHO_MSD_MSB_01.6a.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
15. Simons-Morton B.G. Gender specific trends in alcohol use: cross-cultural comparisons from 1998 to 2006 in 24 countries and regions // *International Journal of Public Health*. – 2009. – V.54(Suppl.2). – P. 199-208.

Информация об авторах

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

Сикорский Анатолий Викторович – кандидат медицинских наук, доцент, доцент 2-й кафедры детских болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь: E-mail: sikorsky@bsmu.by

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

Правдивцев Виталий Андреевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: pqrstvap@mail.ru

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

Разводовский Юрий Евгеньевич – заведующий отделом медико-биологических проблем алкоголизма государственного предприятия «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси», Республика Беларусь, и.о. заместителя директора по научной работе. E-mail: razvodovsky@tut.by

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

Корзун Дмитрий Леонидович – кандидат педагогических наук, доцент кафедры теории и методики футбола и хоккея ФГБОУ ВО «Поволжский государственный университет физической культуры, спорта и туризма» России. E-mail: korzundl@mail.ru

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.-053.9(001)

14.01.04 Внутренние болезни 14.01.05 Кардиология

DOI: 10.37903/vsgma.2021.1.12

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕРИАТРИЧЕСКИМИ СИНДРОМАМИ

© Айрапетов К.В., Голованова Е.Д., Иванова А.И., Маврова А.А.

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

Цель. Изучить особенности применения антигипертензивных препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и саркопенией в амбулаторной практике.

Методика. Обследовано 106 пациентов на терапевтическом участке с ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертонией (АГ) и сахарным диабетом (СД) 2 типа в возрасте от 38 до 87 лет, которые были разделены на 2 группы: 1 (n=27) с наличием саркопении различной степени тяжести, 2 (n=79) – без саркопении. Наличие саркопении определялось по критериям EWGSOP 2010 (исследовалась мышечная масса и мышечные функции – сила «сжатия кисти» и скорость походки). Диагностика АГ проводилась по рекомендациям Европейского (European Society of Cardiology, ESC 2018) и Российского (2019) кардиологического общества (РКО); ИБС – по клиническим рекомендациям РКО 2020. Анализировалась частота приема антигипертензивных препаратов в виде монотерапии, комбинированной терапии, использование фиксированных комбинаций, а также изучалась приверженность пациентов к лечению (регулярный и нерегулярный прием гипотензивных препаратов).

Результаты. Распространенность саркопении в исследуемой выборке составила 25,5%. Частота встречаемости СД 2 типа, ожирения 2-3 ст. была выше у пациентов с саркопенией, в сравнении с 2 группой (p< 0,05). Частота назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-блокаторов и диуретиков была сопоставимой у пациентов обеих групп (p>0,05). Пациентам с саркопенией чаще назначались антагонисты Са (44,4%) и метформин (40,1%), у пациентов без саркопении чаще использовались блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) – 22,8%. Комбинированная 2-компонентная терапия преимущественно использовалась у пациентов без саркопении, 3-х и 4-х компонентная – у пациентов с саркопенией. Из фиксированных комбинаций (ФК) использовались: иАПФ (периндоприл) + диуретик (индапамид) – в 29,6% случаев, либо иАПФ (периндоприл) + бета-блокатор (бисопролол) – в 19,1% случаев. Приверженность к регулярному приему препаратов у пациентов с саркопенией составила 69,7%, у пациентов без саркопении – 65,7% (различия статистически недостоверны).

Заключение. У пациентов амбулаторного звена старше 40 лет с АГ, ИБС и СД 2 типа наблюдается высокая распространенность саркопении – гериатрического синдрома, требующего комплексного подхода в лечении, с использованием как стандартной гипотензивной и антиангинальной терапии, так и применения немедикаментозных мер.

Ключевые слова: саркопения, коморбидность, антигипертензивная терапия

SPECIFITIES IN TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASE FOR PATIENTS WITH GERIATRIC SYNDROMES

Ajrapetov K.V., Golovanova E.D., Ivanova A. I., Mavrova A.A.

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

Objective. To analyze the use of antihypertensive drug in patients with cardiovascular disease and sarcopenia in general practice.

Methods. 106 patients with coronary heart disease (CHD), arterial hypertension (AH), diabetes mellitus (Class 2) at the age from 38 to 87 have been examined in a district covered by a therapist. They were separated into 2 groups: 1 (n=27) with sarcopenia of different severity, 2 (n=79) without sarcopenia. The fact of having sarcopenia was determined with the criteria EWGSOP 2010 (muscle mass and muscle function were examined with the help of «clenched hands» and the speed of the gait). The diagnosis of AH was conducted with recommendations of European (ESC, 2018) and the Russian (2019) Society of cardiology (RSC); CHD - with clinical guidelines by RSC 2020. We conducted the analysis of the

frequency in taking antihypertensive medications as a monotherapy, combination therapy, using fixed drug combinations and also the monitoring of adherence (regular and irregular taking antihypertensive drugs).

Results. The prevalence of sarcopenia in the chosen patients was 25,5%. The frequency of diabetes mellitus (Class 2), obesity of 2–3 classes was higher among patients with sarcopenia compared to the other group ($p < 0,005$). The frequency of prescribing inhibitors of angiotensin-converting enzyme (ACE), beta blockers and diuretics were compared in two groups ($p > 0,05$). The patients with sarcopenia were given antagonists Ca (44,4%) and Methormin (40,1%). Angiotensin receptor blockers (ARBs, 22,8%) were used more often. Combination 2-component therapy was used more in patients without sarcopenia, 3- and 4-component was used in patients with sarcopenia. From fixed drug combinations (FDC) were used: ACE (Perindopril) + diuretics (indapamide) – 29,6% of cases, or : ACE (Perindopril) + beta blockers (bisoprolol) – 19,1 % of cases. The adherence to regular taking drugs in patients with sarcopenia was 69,7%, and 65,7% in patients without sarcopenia (the difference could be statically false).

Conclusion. Therefore, the patients in general practice older than 40 with coronary heart disease, arterial hypertension and diabetes mellitus (class 2) were examined with the high level of spreading sarcopenia - a geriatric syndrome requires a comprehensive approach with using as a standard hypertensive and antihypertensive drug therapy as non-medicamental treatment.

Keywords: sarcopenia, comorbidity, antihypertensive therapy

Введение

Важнейшим достижением современной медицины во многих развитых и развивающихся странах является увеличение продолжительности жизни населения. Количество лиц старше 65 лет по прогнозам демографов может достигнуть к 2050 г. 2 млрд. человек [12]. С увеличением возраста в популяции резко увеличивается количество пациентов с различной коморбидной патологией и возраст-ассоциированными процессами, называемыми в настоящее время общим термином – гериатрические синдромы, одним из которых является саркопения, или генерализованная потеря скелетной мускулатуры. Без лечения саркопения может трансформироваться в другой более тяжелый гериатрический синдром – старческую астению, состояние ассоциированное с повышенным риском смертности, особенно пациентов старших возрастных групп [7]. Сердечнососудистые заболевания составляют основу коморбидного фона у пациентов с саркопенией, увеличивают риск развития старческой астении [4].

В лечении саркопении рекомендовано использовать целый комплекс мер – физические тренировки, нутритивная поддержка (достаточное содержание белка в рационе), прием витамина D (оптимальный уровень до 75-100 нмоль/л); половых гормонов, а также исследуются возможности протективного влияния ингибиторов АПФ и БРА на риск развития саркопении, препаратов, положительно влияющих на функцию эндотелия, обладающих метаболическим и противовоспалительным действием и стимулирующих ангиогенез, что в комплексе улучшает кровоток в скелетных мышцах [8, 11]. Ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и бета-блокаторы входят в основные 5 классов антигипертензивных препаратов, применяемых при лечении артериальной гипертензии (АГ), а также входят в стандарт лечения ишемической болезни сердца (ИБС), поэтому представляется актуальным изучение частоты назначения антигипертензивных препаратов в реальной терапевтической практике у пациентов с АГ и ИБС во взаимосвязи с наличием или отсутствием у них саркопении.

Цель работы – изучить особенности применения антигипертензивных препаратов у пациентов с сердечнососудистыми заболеваниями и саркопенией в амбулаторной практике.

Методика

В исследование были включены 106 пациентов, наблюдаемые на 1 терапевтическом участке ОГБУЗ «Поликлиника №3» г. Смоленска, с ИБС (СН 1-4 ФК), АГ 1-3 ст., сахарным диабетом (СД) 2 типа в стадии компенсации, ожирением 1–3 ст. в возрасте от 38 до 87 лет (ср. возраст – 64,5±8,6 лет) которые были разделены на 2 группы: 1 (n=27; 25,5%) с саркопенией различной степени тяжести (ср. возраст – 61,8±9,6 лет ; мужчин – 2; женщин – 25 чел.), 2 (n=79; 74,5%) без саркопении (ср. возраст – 65,3±8,1 лет, мужчин – 30; женщин – 49). По данным амбулаторных

карт проанализированы особенности лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с саркопенией и без нее. Исследование носило выборочный характер при приглашении пациентов на профилактический осмотр или при проведении диспансеризации. Все пациенты подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения в предшествующие 6 месяцев, ХСН I-III ст., печеночная и почечная недостаточность, неопластические процессы, тяжелые заболевания центральной и периферической нервной системы.

У всех пациентов проведено антропометрическое исследование (рост, вес, индекс массы тела (ИМТ)); рост измеряли с точностью до 0,5 см, массу тела – с точностью до 0,2 кг с последующим расчетом ИМТ (индекса Кетле) по формуле: масса тела(кг)/рост(м²). Определение мышечной массы (ММ) проводилось на биоимпедансном анализаторе MultiscanBC-OXi (Россия) по стандартной методике. Пороговыми для верификации снижения ММ считали значения менее 30% от композиционного состава тела. Мышечная сила (МС) определялась методом кистевой динамометрии с помощью динамометра ТВЕС – ДМЭР-120. Пороговые значения для выявления снижения МС: у мужчин 27 кг, у женщин 16 кг [10]. Мышечная функция (МФ) определялась с помощью теста «скорости ходьбы на 4 метра». Критерием саркопении являлось значение <0,8 м/сек [10]. Диагностика АГ проводилась по рекомендациям Европейского (European Society of Cardiology, ESC, 2018) и Российского (2019) кардиологического общества (РКО) с выделением АГ II стадии – по присутствию изменений в органах-мишенях, III стадии – по наличию ассоциированных клинических состояний. ИБС устанавливали на основании клинических и инструментальных данных. Диагноз верифицировали по результатам холтеровского мониторирования ЭКГ, учитывали наличие инфаркта миокарда в анамнезе. СД 2 типа диагностировали на основании уровня гликемии натощак и профиля гликемии в течение суток.

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием программы STATISTICA-10. Описательная статистика для качественных данных приведена в виде абсолютных значений и относительных частот (n, %). Количественных показателей представлены в виде средней±стандартная ошибка средней, сравнение между двумя группами проводилось с использованием критерия Манна-Уитни. Статистическая значимость признавалась при вероятности > 95% (p< 0,05).

Результаты исследования и их обсуждение

Распространенность саркопении среди пациентов амбулаторного звена с сердечно-сосудистыми заболеваниями старше 40 лет в исследуемой выборке составила 25,5%. В других исследованиях распространенности саркопении среди пациентов поликлинического звена она была обнаружена у 21,4% обследованных [1]. Анализ коморбидного фона пациентов в зависимости от наличия или отсутствия саркопении представлен в табл. 1.

Таблица 1. Распространенность сердечнососудистых заболеваний, СД и ожирения у пациентов с саркопенией (1 гр.) и без нее (2 гр.) в сравнении (M±m; n, %).

Показатели \ Группы больных	1 гр. (n=27)	2 гр. (n=79)	p
Ср. возраст (лет)	61,8±9,6	65,3±8,1	p> 0,05
Пол (м/ж) (n, %)	2/25 (7,7/92,3)	30/49 (37,9/62,1)	p> 0,05
АГ 2 ст. (n, %)	5 (18,5)	12 (15,2)	p> 0,05
АГ 3 ст. (n, %)	12 (44,4)	38 (48,1)	p> 0,05
ИБС (СН 1-4 ФК) (n, %)	25 (92,6)	70 (88,6)	p> 0,05
СД 2 типа (n, %)	9 (33,3)	18 (22,8)	p< 0,05
Избыт. масса тела (n, %).	1 (3,7)	44 (55,7)	p< 0,05
Ожирение 1 ст. (n, %).	15 (55,6)	16 (20,3)	p< 0,05
Ожирение 2 ст. (n, %).	6 (22,2)	2 (2,5)	p< 0,05
Ожирение 3 ст. (n, %).	5 (18,5)	-	

Анализ коморбидного фона у пациентов в исследуемой выборке показал, что распространенность СД 2 типа, ожирения 1-3 ст. была достоверно выше у пациентов с саркопенией; АГ 2-3 ст. и ИБС, стенокардия напряжения встречалась с одинаковой частотой в обеих группах (p>0,05). Ожирение

и СД 2 типа являются фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. Ассоциация саркопении с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ожирением и др. состояниями увеличивает риск госпитализации и стоимость лечения, увеличивает риск падений и переломов. Частота встречаемости избыточной массы тела была выше у пациентов без саркопении, ожирение 3 ст. не встречалось у пациентов без саркопении. Группы пациентов с саркопенией и без саркопении были сопоставимы по возрасту, лица женского пола преобладали в обеих группах.

Частота применения антигипертензивных препаратов различных классов у пациентов с саркопенией и без нее в сравнении представлена в табл. 2.

Таблица 2. Частота использования основных групп антигипертензивных препаратов у пациентов с саркопенией (1 гр.) и без нее (2 гр.) в сравнении (n, %)

Группы больных Препараты (n, %).	1 гр. (n=27)	2 гр. (n=79)	p
иАПФ	11 (40,7%)	26 (32,9%)	>0,05
БРА	4 (14,8%)	18 (22,8%)	<0,05
Бета-адреноблокаторы	11 (40,7%)	38 (48,1%)	>0,05
Диуретики	14 (51,8%)	39 (49,4%)	>0,05
Антагонисты Ca	12 (44,4%)	24 (30,4%)	<0,05

Анализ лекарственной терапии показал, что иАПФ, бета-блокаторы, и диуретики применялись как у пациентов саркопенией, так и без нее практически с одинаковой частотой, иАПФ – несколько чаще у пациентов с саркопенией – 40,7% против 32,9%, но различия статистически недостоверны (>0,05). БРА чаще назначались пациентам без саркопении, а антагонисты Ca – пациентам с саркопенией. Пациентам 1 группы также чаще назначался метформин (его получали 40,1%, против 19% во 2 группе; p<0,05), что связано с высокой частотой встречаемости СД 2 типа и ожирения всех степеней у пациентов с саркопенией.

Из группы иАПФ превалировало назначение периндоприла (69,5%), реже применялся эналаприл (17,4%) или лизиноприл (13,1%); из группы БРА в основном назначали лозартан (в 95,5%), иногда азилсартан (4,5%). Бисопролол применялся также практически в 90% случаев, метопролола тартрат редко, не более 10%. Индапамид назначался в 93,3 % случаев, амлодипин использовался в 100% случаев. Особенности применения различных вариантов комбинированной терапии при регулярном приеме представлены в табл. 3.

Таблица 3. Частота использования моно- и различных вариантов комбинированной терапии у пациентов с саркопенией (1 гр.) и без нее (2 гр.) в сравнении (n, %).

Группы больных Виды комбинированной терапии	1 гр. (n=27)	2 гр. (n=79)	p
Монотерапия	3 (11,1%)	8 (10,1%)	>0,05
2-х компонентная терапия	1 (3,7%)	2 (15,2%)	<0,05
3-х компонентная терапия	5 (18,5%)	15 (19,1%)	>0,05
4-х компонентная терапия	8 (29,6%)	14 (17,7%)	<0,05

Дальнейший анализ проводимой терапии показал, что у пациентов без саркопении чаще использовалась комбинация 2-х препаратов в сравнении с 1 группой, а у пациентов с саркопенией в основном использовалась 3-4-компонентная терапия, что объясняется наличием более тяжелого коморбидного фона и сочетанием АГ, ИБС с сахарным диабетом, что привело к дополнительному назначению антагонистов Ca²⁺. Известно, что комбинированная терапия обладает целым рядом преимуществ у пациентов с коморбидностью, за счет разнонаправленного действия различных групп препаратов на патогенетические механизмы развития АГ и ИБС, обеспечивая эффективную органопroteкцию и снижая риск сердечно-сосудистых осложнений [6]. Что касается использования фиксированных комбинаций (ФК), то наиболее часто применяемой была комбинация иАПФ (периндоприл) + диуретик (индапамид), либо иАПФ (периндоприл) + бета-блокатор (бисопролол), именно эти ФК комбинации преимущественно использовались в качестве 2-компонентной комбинированной терапии. Известно, что такие комбинации являются наиболее оптимальным вариантом лечения при сочетании АГ и ИБС [2, 6]. В качестве 3-х компонентной терапии применялась ФК иАПФ (периндоприл) + диуретик (индапамид) в сочетании с амлодипином. В 4-х компонентную терапию добавляли бета-блокатор.

Применение комбинированных препаратов с постоянными или фиксированными дозами считается одним из важных и перспективных подходов, приводящих в итоге к повышению приверженности пациентов к терапии, а повышение приверженности, достигаемое с помощью как медикаментозной, так и других немедикаментозных методов лечения приводит, в конечном итоге, к увеличению количества пациентов с достижением целевых уровней АД [3]. Применение ФК, особенно иАПФ и бета-блокатора, является важным во вторичной профилактике и лечении ИБС, распространенность которой очень высока у пациентов старше 40 лет с АГ [2].

Принимаемая пациентами амбулаторного звена терапия была регулярной не у всех, а лишь у 69,7% с саркопенией, и у 65,7% – без саркопении, разница между группами статистически недостоверна.

Заключение

В амбулаторной практике, врач пользуется стандартами и клиническими рекомендациями при назначении терапии пациенту с конкретным диагнозом. Широкое применение иАПФ, БРА и антагонистов СА у пациентов старше 40 лет с АГ, ИБС и СД при хорошей приверженности к терапии, помимо основного действия, будет влиять на кровоток в скелетных мышцах, улучшая эндотелиальную функцию, усиливая метаболизм в митохондриях, повышая способности мышечного волокна к регенерации, тем самым, опосредовано влияя на саркопению – гериатрический синдром, который встречается у каждого четвертого пациента старше 40 лет, обратившегося к участковому терапевту. Помимо медикаментозных средств, при диагностике саркопении следует шире использовать и немедикаментозные мероприятия – физические тренировки, изометрические упражнения, силовые нагрузки, «скандинавская ходьба» и др., в комплексе с приемом витамина D.

Литература (references)

1. Богат С., Пономарева И., Горелик С. Саркопения в гериатрической практике: диагностика, лечение, профилактика. // Врач. – 2014. – №6. – С. 9-12. [Bogat S., Ponomareva I., Gorelik S. *Vrach. Doctor.* – 2014. – №6. – P. 9-12. (in Russian)]
2. Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Ключевые недостатки вторичной профилактики ишемической болезни сердца с помощью лекарственной терапии: роль комбинированных препаратов с постоянными дозами в решении проблемы // Кардиология. – 2018. – №58(11). – С. 35-40. [Giljarevskij S.R., Golshmid M.V., Kuz'mina I.M. *Kardiologija. Cardiology.* – 2018. – N58(11). – P. 35-40. (in Russian)]
3. Голованова Е.Д., Янковая Т.Н., Филиппова Ю.М. и др. Мониторинг использования гипотензивных препаратов у пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинических условиях // Материалы I кардиологического форума «Практическая кардиология: достижения и перспективы» 9-10 февраля. 2017 г., г. Нижний Новгород. – 2017. – С. 28-29. [Golovanova E.D., Jankovaja T.N., Filippova Ju.M. i dr. *Materialy I kardiologicheskogo foruma «Prakticheskajakardiologija: dostizhenijai perspektivy»* 9-10 fevralja 2017 g. Nizhnij Novgorod. – 2017. – P. 28-29. (in Russian)]
4. Ильницкий А.Н., Прошаев К.И. Старческая астения (frailty) как концепция современной геронтологии // ГЕРОНТОЛОГИЯ: научно-практический журнал. – 2013. – Т.1, №1. – С. 8. [Il'nickij A.N., Proshhaev K.I. *Starcheskaja astenija (frailty) kak koncepcija sovremennoj gerontologii* // *GERONTOLOGIJA: nauchno-prakticheskij zhurnal.* Gerontology. – 2013. – T.1, N1. P. 8. (in Russian)]
5. Носков С.М., Заводчиков А.А., Красивина И.Г. и др. Саркопения как геронтологическая проблема // Клиническая геронтология. – 2011. – №3-4, С. 49-52. [Noskov S.M., Zavodchikov A.A., Krasivina I.G. i dr. *Klinicheskaja gerontologija.* Clinical gerontology. – 2011. – N3-4. – P. 49-52. (in Russian)]
6. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Стародубова А.В., Гусева Т.Ф. Новая фиксированная комбинация ингибитора ангиотензин-превращающего фермента периндоприла и высокоселективного β-адреноблокатора бисопролола: первая среди равных // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – №17(3). – С. 4-14. [Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Starodubova A.V., Guseva T.F. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika.* Cardiovascular therapy and prevention. – 2018. – N17(3). – P. 4-14. (in Russian)]
7. Подковина М.И., Костючкова Е.С., Баженова Д.С., Голованова Е.Д. Гериатрические синдромы – распространенность, диагностика, профилактика // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – №2. – С. 83-87. [Podkovina M.I., Kostyuchkova E.S., Bazhenova D.S., Golovanova E.D. *Geriatricheskie sindromy – rasprostranennost', diagnostika, profilaktika* // *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj*

- medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2020. – N2. – P. 83-87. (in Russian)]
8. Burks T.N., Andres-Mateos E., Marx R. et al. Losartan restores skeletal muscle remodeling and protect against disuse atrophy in sarcopenia // *Science Translational Medicine*. – 2011. – N3. – 82ra37.
 9. Collmati A., Marzetti E., Calvani R. et al. Sarcopenia in heart failure^ mechanisms and therapeutic strategies // *Journal of Geriatric Cardiology*. – 2016. – V.13(7). – P. 615-624. DOI:10.11909/j.issn.1671-5411. 2016. 07. 004
 10. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J. et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2, Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis // *Age and Ageing*. – 2019. – V.48., N1. – P. 16-31.
 11. Onder G. et al. Relation between use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and muscle strength and physical function in older women: an observational study // *Lancet*. – 2002. – N359. – P. 926-930.
 12. World Health Organization. Ageing and life course. 2009 [cited 2009 April 30]; Available from: <http://www.who.int/ageing/en/>.

Информация об авторах

Айрапетов Карен Викторович – очный аспирант кафедры общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: karenajrapetov1@mail.ru

Голованова Елена Дмитриевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: golovanovaed@rambler.ru

Иванова Анна Ивановна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: aivanova07@mail.ru

Маврова Анастасия Андреевна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nasta-mavrova@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.1+615.22

14.01.05 Кардиология

DOI: 10.37903/vsgma.2021.1.13

АНАЛИЗ АНТИАГРЕГАНТНОЙ И АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

© Голованова Е.Д., Антонюк Е.А., Маршутин Н.А., Жукова Н.А.

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

Цель. Изучить особенности проведения антиагрегантной/антикоагулянтной терапии у пациентов с различным риском развития тромбоземболических осложнений врачами-кардиологами первичного звена.

Методика. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт у 100 пациентов в возрасте от 45 до 85 лет в поликлиниках г. Смоленска за 2019-2020 год, наблюдавшихся у кардиологов с острым коронарным синдромом (ОКС), фибрилляцией предсердий (ФП), различными чрескожными кардиоваскулярными вмешательствами в анамнезе. Расчет риска тромбоземболических осложнений (ТЭО) проводился по шкале CHA₂DS₂-VASc, геморрагических осложнений – HAS-BLED. Анализировалась частота использования антиагрегантов и антикоагулянтов в зависимости от риска ТЭО.

Результаты. У 70% обследованных отмечался высокий риск ТЭО – средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc составил 3,7±1,2. Риск геморрагических осложнений у 86% был низкий – средний балл по шкале HAS-BLED – 1,9±0,7. Риск ТЭО был выше у женщин в сравнении с мужчинами (p>0,05). Двойная антиагрегантная терапия была представлена комбинацией ацетилсалициловой кислоты (АСК) с клопидогрелем (тикагрелором или варфарином) и применялась у всех пациентов, перенесших ОКС, коронарное стентирование или шунтирование сроком до 1 года. Только 60,4% пациентов с ФП получали новые оральные антикоагулянты (НОАК) или варфарин, несмотря на низкий риск геморрагических осложнений (1 балл по шкале HAS-BLED). У 39,6% пациентов с ФП использовались АСК, клопидогрел или тикагрелор в виде монотерапии.

Заключение. В амбулаторной практике городских поликлиник г. Смоленска все пациенты с ОКС в анамнезе, перенесшие коронарное шунтирование (или стентирование) получали двойную антиагрегантную терапию. У пациентов с высоким риском ТЭО (4 и > балла) не применялась тройная антиагрегантная терапия, частота использования НОАК у пациентов с ФП не соответствовала современным клиническим рекомендациям.

Ключевые слова: антиагреганты, антикоагулянты, фибрилляция предсердий, тромбоземболические осложнения

ANALYSIS OF ANTIPLATELET AND ANTICOAGULANT THERAPY IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR PATHOLOGY IN OUTPATIENT PRACTICE

Golovanova E.D., Antonyuk E.A., Marshutin N.A., Zhukova N.A.

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

Objective. To study the features of antiplatelet/anticoagulant therapy in patients with different risks of thromboembolic complications by primary care cardiologists.

Methods. A retrospective analysis of medical records was performed in 100 patients aged 45 to 85 years in polyclinics of Smolensk for 2019-2020, who were observed in cardiologists with: acute coronary syndrome (ACS), atrial fibrillation (AF), various percutaneous cardiovascular interventions (stent placement, pacemaker, aortocoronary bypass surgery) in the anamnesis. The risk of thromboembolic complications (TEO) was calculated on the CHA₂DS₂-VASc scale, the risk of hemorrhagic complications on the HAS-BLED scale. The frequency of the use of antiplatelet agents and anticoagulants in the form of mono - and dual therapy, depending on the risk of TEO, was analyzed.

Results. 70% of the examined patients had a high risk of TEO – the average score on the CHA₂DS₂-VASc scale was 3,7±1,2. The risk of hemorrhagic complications in 86% was low – the average score on the HAS-BLED scale was 1,9±0,7. The risk of TEO was higher in women, regardless of age,

compared to men ($p>0.05$). Double antiplatelet therapy was presented by a combination of acetylsalicylic acid (ASA) with clopidogrel, or with ticagrelor, or warfarin and was used in all patients who underwent ACS, coronary stenting or bypass surgery for up to 1 year. Of the 37 patients with AF, only 60,4% received PLA or warfarin, although most of them had a low risk of hemorrhagic complications (less than 2 points on the HAS-BLED scale). In general, in patients with AF in outpatient practice, warfarin was used 2 times more often in comparison with NOAC; achieving the target values of INR was noted in 76% of them. In 39,6% of patients with AF, ASA, clopidogrel or ticagrelor were used as monotherapy.

Conclusion. The study demonstrated that in the outpatient practice of the city polyclinics of Smolensk, all patients with a history of ACS, as well as those who underwent coronary bypass surgery (or stenting), received double antiplatelet therapy, in 76% of patients receiving warfarin, INR values were within the target values, in patients with a high risk of hemorrhagic complications, an individual approach was used. However, not all the reserves of modern antithrombotic therapy were used. None of the patients with a high risk of TEO (4 or more points on the CHA₂DS₂-VASc scale) used triple antiplatelet therapy, and the frequency of NOAC use in patients with AF did not meet current clinical recommendations, since not all patients with a low risk of hemorrhagic complications received double antiplatelet therapy.

Keywords: antiplatelet therapy, anticoagulant therapy, coronary stenting, atrial fibrillation, thromboembolic complications

Введение

Лидирующей причиной смертности населения в развитых и развивающихся странах мира является сердечно-сосудистая патология, несмотря на высокий уровень развития кардиологии за последние десятилетия [1, 2]. В основе различных клинических проявлений сосудистой патологии лежит обширный анатомический субстрат в виде дисфункции эндотелия артерий, хронического воспаления и повреждения покрышки атеросклеротической бляшки, замедления кровотока, формирования внутрисосудистого тромба [4]. Фибрилляция предсердий (ФП) остается значимой проблемой для системы здравоохранения в связи с увеличением частоты в популяции и рисками развития осложнений [6]. Она относится к числу наиболее распространенных аритмий сердца в клинической практике, встречаясь у 3% взрослого населения в возрасте от 20 лет и старше [9]. Тромбообразование играет ключевую роль в развитии различных сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений: ишемической болезни сердца (ИБС), включая острый коронарный синдром (ОКС), ишемического инсульта (ИИ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), и др. ОКС в 95% случаев развиваются в результате формирования тромба в коронарной артерии, что подтверждается данными аутопсии умерших в первые три часа от начала развития болевого синдрома и результатами коронарографического исследования у больных, поступивших в стационар в первые часы развития миокардиальной катастрофы [1-4].

Важнейшая составная часть терапии больных с ИБС, которая оказывает доказанное положительное влияние на прогноз заболевания – антиагрегантная терапия, а именно назначение ацетилсалициловой кислоты (АСК). В ряде случаев необходимо применение двойной антиагрегантной терапии: пациентам с ОКС в анамнезе, независимо от того, трансформировался ли он в острый инфаркт миокарда или нет, а также больным, которым было выполнена ангиопластика с имплантацией стента на любой стадии ИБС. Фибрилляция предсердий (ФП) часто встречается у пациентов с ОКС, ассоциируется со значительным увеличением риска ИИ, ТЭЛА и других неблагоприятных исходов и является основанием для длительного лечения пероральными антикоагулянтами. Лекарственное вмешательство в систему свертывания крови – это сложный баланс в каждом клиническом случае между риском геморрагических осложнений при передозировке или недоучете противопоказаний и риском развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО) при невмешательстве или недостаточных дозировках, нарушении схемы, алгоритма лечения [3, 10]. В этой связи, снижение риска развития ТЭО с учетом риска развития геморрагических осложнений является главной задачей, которую должен ставить перед собой врач, желающий увеличить продолжительность и улучшить качество жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Выбор конкретного препарата и мотивирование пациента с целью повышения приверженности терапии является, прежде всего, не только задачей, но и искусством врачей амбулаторного звена – кардиологов, врачей общей практики, участковых терапевтов.

Цель работы – изучить особенности проведения антиагрегантной/антикоагулянтной терапии у пациентов с различным риском развития тромбоэмболических осложнений врачами-кардиологами первичного звена.

Методика

Проведен ретроспективный анализ медицинских карт 100 пациентов в возрасте от 45 до 85 лет (средний возраст – $65,3 \pm 10,2$ лет) в поликлиниках №2 и №3 г. Смоленска за 2019-2020 год, наблюдавшихся у кардиологов со следующими видами сердечнососудистой патологии в анамнезе: ОКС, ТЭЛА, постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС), ФП, различными чрескожными кардиоваскулярными вмешательствами (постановка стента, электрокардиостимулятора, аорто-коронарное шунтирование). У всех пациентов проанализирован коморбидный фон. Исследование носило выборочный поперечный характер. Расчет риска ТЭО проводился по шкале CHA2DS2-VASc, риска геморрагических осложнений – по шкале HAS-BLED, для диагностики стадии и ФК ХСН использовалась шкала оценки клинического состояния больного (ШОКС), исследовались значения фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) по данным эхокардиографии. Исследовался риск развития ТЭО в зависимости от возраста и пола.

Использовалась анкета пациента, в которой указывали клинико-демографические характеристики больных (возраст, пол, ИМТ, вредные привычки, сердечнососудистые и другие сопутствующие заболевания, факторы риска ТЭО и кровотечений, заболевания почек в анамнезе, прием НПВС), изучались данные дополнительных методов обследования: общего и биохимического анализов крови (АЛТ, общий билирубин, креатинин), общего анализа мочи, ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровского мониторирования ЭКГ. Анализировалась частота использования антиагрегантов и антикоагулянтов в виде моно-, двойной и тройной терапии в зависимости от риска ТЭО, частота назначения новых оральных антикоагулянтов (НОАК) и варфарина у больных с ФП.

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием программы STATISTICA-10. Описательная статистика для качественных данных приведена в виде абсолютных значений и относительных частот (n, %). Количественных показателей представлены в виде средней \pm стандартная ошибка средней, сравнение между двумя группами проводилось с использованием критерия Манна-Уитни. Статистическая значимость признавалась при вероятности $> 95\%$ ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ медицинских карт 100 пациентов, наблюдаемых кардиологами в 2-х городских поликлиниках показал, что ПИКС имели 73,0% исследуемых, коронарное шунтирование было выполнено у 14%, постановка стента – у 31%, электрокардиостимулятора (ЭКС) – у 9%. ФП диагностирована у 37% обследованных пациентов, 3% перенесли ТЭЛА.

Особенности коморбидного фона, частота встречаемости перенесенных кардиоваскулярных вмешательств (КВ) и риски развития ТЭО и геморрагических осложнений в зависимости от гендерных различий представлены в табл. 1.

Таблица 1. Распространенность сердечнососудистых заболеваний, КВ, риска ТЭО и кровотечений у пациентов в исследуемой выборке в зависимости от пола ($M \pm m$; %, баллы)

Пол Показатели	Женщины (n=54)	Мужчины (n=46)	p
Ср. возраст (лет) ($M \pm m$)	$65,3 \pm 9,6$	$61,8 \pm 9,6$	$p > 0,05$
ИМТ > 25 кг/м ² ($M \pm m$)	$29,2 \pm 6,1$	$27,0 \pm 5,4$	$p > 0,05$
АГ 2-3 ст. (%)	100	100	$p > 0,05$
ИБС (%)	100	100	$p > 0,05$
ХСН 2-3 ст. II-III ФК (%)	88,8	86,2	$p > 0,05$
СД 2 типа (%)	59,1	29,6	$p < 0,05$
ФП (%)	46,2	26,1	$p < 0,05$
ПИКС (%)	81,4	63,1	$p < 0,05$
ТЭЛА (%)	3,1	–	
Стентирование(%)	43,5	23,9	$p < 0,05$
Шунтирование(%)	18,5	8,7	$p < 0,05$
ЭКС (%)	12,9	4,3	$p < 0,05$
CHA2DS2-VASc, (баллы)	$4,2 \pm 1,4$	$3,2 \pm 1,1$	$p > 0,05$
HAS-BLED, (баллы)	$2,1 \pm 0,7$	$1,8 \pm 0,7$	$p > 0,05$
ШОКС, (баллы)	$6,9 \pm 2,2$	$6,1 \pm 2,2$	$p > 0,05$

Как видно из представленных данных, группы (мужчины и женщины) были сопоставимы по возрасту, массе тела (преобладали пациенты с избыточной массой тела в каждой из исследуемых групп). Не выявлено различий в распространенности АГ и ИБС, ХСН II-III ФК. Частота встречаемости сахарного диабета 2 типа, ФП, ПИКС была выше у женщин. Риск развития ТЭО выше у женщин при оценке по шкале CHA₂DS₂-VASc, что подтверждается более частой встречаемостью в анамнезе у них, по данным амбулаторных карт, ФП, ТЭЛА, проведения кардиоваскулярных вмешательств (стентирования, шунтирования, ЭКС). Риск развития геморрагических осложнений, а также оценка ХСН по шкале ШОКС были сопоставимы в каждой группе.

Наиболее частыми фоновыми заболеваниями, увеличивающим как риск ТЭО, так и риск кровотечений были АГ и ИБС, которые были диагностированы у 100% пациентов. ХСН 2-3 ст. II-III ФК встречалась у 88% обследованных, а СД 2 типа – у каждой второй женщины в исследуемой выборке. Избыточная масса тела и ожирение 1-3 ст. встречались у 71% пациентов.

В целом, у 70% обследованных (мужчин и женщин) отмечался высокий риск ТЭО – средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc составил 3,7±1,2 (медиана 3,5), что отражает наличие множественных факторов риска и указывает на необходимость назначения им различных вариантов антиагрегантной/антикоагулянтной терапии. Риск геморрагических осложнений у большинства больных (86%) был низким – средний балл по шкале HAS-BLED – 1,9±0,7 (медиана 2), и только 14% имели риск более 3 баллов, который встречался у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) при длительном анамнезе СД 2 типа.

При анализе данных ЭхоКГ (табл. 2) было установлено, что у 14 пациентов со сниженной (<40%) фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) риск ТЭО находился в диапазоне от 4 до 6 баллов. Среди 74 пациентов с промежуточной ФВЛЖ, высокий риск ТЭО (≥2 баллов) был у 54 (72,9%), 20 пациентов (27,1%) имели низкий риск (0-1 балл). Среди пациентов с сохраненной ФВЛЖ 10 пациентов не имели высокого риска развития ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc. Таким образом, большинство пациентов с нарушенной ФВЛЖ имели высокий риск ТЭО.

Таблица 2. Риск ТЭО в зависимости от значений фракции выброса (ФВ) левого желудочка (n)

Риск ТЭО, (баллы)	(4-6)	(2-3)	(0-1)
Показатели ФВ (%)			
ФВ<40	14	-	-
ФВ от 40 до 49	35	19	20
ФВ≥50	-	2	10

При анализе риска развития ТЭО в зависимости от гендерных особенностей и возраста (рисунок 1) было установлено, что женщины в возрасте от 65–85 лет имели более высокий риск ТЭО, чем мужчины того же возраста (средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc составил у женщин 4,4±1,1, у мужчин – 3,0±1,1; p<0,05). В возрасте от 45-64 года риск ТЭО также был выше у женщин в сравнение с мужчинами (3,4±1,1 против 2,3±1,1 p<0,05). Различия в риске ТЭО у мужчин в зависимости от возраста были статистически незначимы (p>0,05), в то время как у женщин риск ТЭО увеличивался с возрастом (p<0,05).

Анализ проводимой кардиологами терапии показал, что монотерапию дезагрегантами (АСК, клопидогрель, тикагрелор) получало 46% больных, двойную комбинированную терапию – 54%. Так, двойная терапия была представлена комбинацией следующих препаратов: АСК и клопидогрел, АСК и тикагрелор, АСК и варфарин. Двойную терапию получали все пациенты с ОКС в анамнезе, перенесшие стентирование или шунтирование в течение года. Следует отметить тот факт, что у 49 % пациентов (табл. 2) в исследуемой выборке риск ТЭО был в пределах 4-6 баллов, однако никто из них не получал тройной антиагрегантной терапии.

Несмотря на то, что ФП была выявлена в у 37 пациентов, назначения варфарина или НОАК отмечено только у 27 из них (т.е. в 60,4% случаев), при отсутствии противопоказаний к их назначению. Причем преобладало назначение варфарина под контролем МНО в сравнении с НОАК. Монотерапия варфарином проводилась у 18% исследуемых пациентов, НОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) получали 9% пациентов, что не соответствует исследованиям и рекомендациям назначения НОАК пациентам с низким риском геморрагических

кровотечений (1 балл по шкале HAS-BLED) [7, 8]. Оставшиеся 10 пациентов с ФП получали монотерапию дезагрегантами (аспирин или клопидогрел/тикагрелор). Двойная терапия дезагрегантами у пациентов с ФП с высоким риском ТЭО не применялась, хотя риск кровотечения по HAS-BLED более 3 баллов был определен только у 2-х пациентов с СД и ХБП, и у 1 – с частым приемом НПВС.

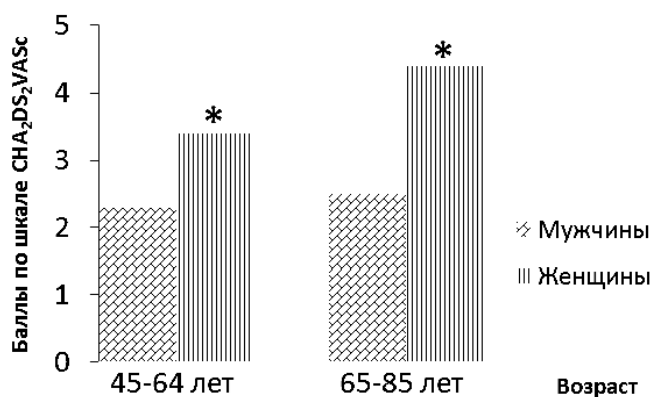


Рис. 1 Риск развития ТЭО в зависимости от пола и возраста. * $p < 0,05$

Согласно современным клиническим рекомендациям [1, 2], эффективность и безопасность лечения варфарином зависит от возможности поддерживать МНО в целевом диапазоне от 2,0 до 3,0. При этом время нахождения в терапевтическом диапазоне (TTR – time in therapeutic range), которое подсчитывается как доля измерений МНО с результатом в целевом диапазоне к общему числу измерений у данного пациента, должно составлять не менее 70%. Анализ амбулаторных карт показал, что регулярно контролировали МНО (не реже 1 раза в месяц) 76% пациентов. Немаловажным в проблеме антикоагулянтной терапии является экономический аспект. Высокая стоимость лечения НОАК может негативно сказаться на приверженности к нему: пациенты могут отказаться от начатого лечения (часто не сообщая об этом лечащему врачу) по причине высокой стоимости назначенного препарата. Перерыв в лечении НОАК может способствовать повышению риска ТЭО, и при таком сценарии событий большинство преимуществ НОАК может обернуться следующими проблемами: короткий период полувыведения приводит к резко возрастающему риску развития ТЭО при нарушении предписаний приема препарата; отсутствие необходимости частого лабораторного контроля приводят к невозможности срочного определения гипо- или гиперкоагуляции, повышается риск развития тромботических и геморрагических осложнений.

Именно по этим причинам применение варфарина на данный момент проведения анализа преобладало при назначении пациентам с ФП в поликлиниках г. Смоленска. По данным российского регистра РЕКВАЗА в амбулаторных условиях практически в 2 раза чаще используется варфарин по сравнению с НОАК [3]. Риск геморрагических осложнений у мужчин и женщин был сопоставим и составил $2,3 \pm 0,7$ у мужчин и $2,1 \pm 0,7$ у женщин, по шкале HAS-BLED. При этом НОАК чаще назначались женщинам, чем мужчинам (62% против 38% случаев, соответственно). Только 8,1% пациентов имели высокий риск кровотечений (3 и более баллов по шкале HAS-BLED). Этот риск был преимущественно связан с наличием ХБП или приемом НПВС, что, безусловно, требует от врачей более осторожного подхода к назначению и выбору антикоагулянтного препарата, тщательного мониторинга развития осложнений, а также коррекции модифицируемых факторов риска развития кровотечений, т.е. индивидуального подхода в терапии.

Заключение

Исследование продемонстрировало, что в амбулаторной практике городских поликлиник г. Смоленска все пациенты с ОКС в анамнезе, а также, перенесшие коронарное шунтирование (или стентирование) получали двойную антиагрегантную терапию, у 76% пациентов, получавших варфарин, значения МНО находились в пределах целевых значений, у пациентов с высоким риском геморрагических осложнений применялся индивидуальный подход.

Однако, были использованы не все возможности современной антитромботической терапии. У пациентов с высоким риском ТЭО (4 и более балла по шкале CHA2DS2-VASc) не применялась тройная дезагрегантная терапия, а частота использования НОАК у пациентов с ФП не соответствовала современным клиническим рекомендациям, т.к. часть пациентов с низким

риском геморрагических осложнений и высоким риском ТЭО не получала двойную антиагрегантную терапию.

Литература (references)

1. Ивахненко И.В., Куличенко Л.Л., Краюшкин С.И., Колесникова И.Ю. Антитромботическая терапия фибрилляции предсердий в амбулаторной практике // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 49, №1. – С. 44-46. [Ivakhnenko I.V., Kulichenko L.L., Krayushkin S.I., Kolesnikova I.Yu. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. Bulletin of the Volgograd State Medical University. – 2017. – V.49, N1. – P. 44-46. (in Russian)]
2. Степина Е.В., Лукьянов М.М., Бичурина М.А. и др. Терапия оральными антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью на госпитальном и амбулаторном этапах лечения, по данным регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2017. – Т.2, №13. – С. 146-154. [Styopina E.V., Lukyanov M.M., Bitchurina M.A. *Racional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. – 2017. – V.2, N10. – P. 174-178. (in Russian)]
3. Краюшкин С.И., Сушук Е.А., Ивахненко И.В., Колесникова И.Ю. Оценка распространенности фибрилляции предсердий при популяционной оценке электрокардиограмм // Сборник трудов научно-практической конференции профессорско-преподавательского коллектива, посвященной 80-летию Волгоградского государственного медицинского университета. – 2018. – С. 278-281. [Krayushkin S.I., Sushchuk E.A., Ivakhnenko I.V., Kolesnikova I.Yu. *Sbornik trudov nauchno-prakticheskoy konferentsii professorsko-prepodavatel'skogo kollektiva, posvyashchennogo 80-letiyu Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. – 2018. – P. 278-281. (in Russian)]
4. Михайлова З.Д., Черепанова В.В., Михайлова Ю.В. Тромбоэмболические осложнения на фоне антитромботической терапии: взгляд кардиолога и гематолога // Кардиология. – 2018. – №1. – С. 65-66. [Mikhaylova Z.D., Cherepanova V.V., Mikhaylova Yu.V. *Kardiologiya*. Cardiology. – 2018. – N1. – P. 65-66. (in Russian)]
5. Петров В.И., Шаталова О.В., Маслаков А.С. Анализ антитромботической терапии у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий (фармако-эпидемиологическое исследование) // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – Т.2, №10. – С. 174-178. [Petrov V.I., Shatalova O.V., Maslakov A.S. *Racional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. – 2019. – V.2, N10. – P. 174-178. (in Russian)]
6. Gamm J.A., Singer D.E. Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of >10,000 patients from the SOS AF project (Stroke prevention Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices) // *European Heart Journal*. – 2014. – V.35, N8. – P. 508-516.
7. Halperin J.L., Hankey G.J., Wojdyla D.M. et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF) // *Circulation*. – 2014. – V.130, N2. – P. 138-146.
8. Halvorsen S., Atar D., Yang H. et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial // *European Heart Journal*. 2014. – V.35, N28. – P. 1864-1872.
9. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // *European Heart Journal*. – 2016. – V.37, N38. – P. 2893-2962.
10. Lanan-Gimeno A., Lanan A. Risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment // *Expert Opinion on Drug Safety*. – 2017. – V.16, N6. – P. 673-685.

Информация об авторах

Голованова Елена Дмитриевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: golovanovaed@rambler.ru

Антонюк Елена Анатольевна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: 207_antonyukea@mail.ru

Маришутин Николай Алексеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nikmars@yandex.ru

Жукова Наталья Алексеевна – врач-кардиолог высшей категории ОГБУЗ «Поликлиника №2» г. Смоленска. E-mail: gennadijzhukov@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ СРЕДИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ

© Усачева Н.Э., Новиков В.Е., Мякишева Т.В., Понамарева Н.С.

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

Цель. Обобщить результаты эпидемиологических исследований туберкулезной инфекции среди детского населения России для оптимизации мероприятий по профилактике туберкулеза у детей.

Методика. Сбор, систематизация и анализ данных современных научных исследований по соответствующей проблеме.

Результаты. В Российской Федерации обстановка по детскому туберкулезу остается достаточно напряженной. Широко распространена лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам. В стране проводится массовое профилактическое обследование детского населения с 12-месячного возраста до 17 лет включительно. Охват профилактическими осмотрами детей в 2019 году составил 73,7% (на 100 тыс. населения). По результатам скрининга формируются группы повышенного риска по заболеванию туберкулезом, устанавливается диспансерное наблюдение и лечение детей с латентной туберкулезной инфекцией. В группах диспансерного учета проводят профилактические мероприятия с учетом возможных факторов риска. В настоящее время выделяют 5 групп факторов риска, которые могут быть специфическими или неспецифическими. Главным фактором риска заболевания детей туберкулезом является специфический эпидемиологический фактор (длительный контакт с больным активным туберкулезом человеком). Очагом с наибольшим риском заражения туберкулезом является место, где имеется больной туберкулезом органов дыхания, выделяющий микобактерии туберкулеза.

Заключение. Для предотвращения усугубления эпидемической обстановки по туберкулезу важно своевременно выявлять очаги туберкулезной инфекции и совершенствовать профилактические мероприятия в них. Детям из очагов туберкулезной инфекции показано назначение превентивной химиотерапии противотуберкулезными препаратами. Эффективность профилактической фармакотерапии во многом определяется чувствительностью микобактерий туберкулеза и режимом проводимой химиотерапии. Для повышения эффективности лекарственной фармакотерапии по предупреждению развития туберкулезной инфекции у детей и оптимизации расходов на ее проведение необходимы фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические исследования.

Ключевые слова: туберкулезная инфекция, эпидемиология детского туберкулеза, очаг туберкулезной инфекции, факторы риска развития туберкулеза

EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF TUBERCULOSIS INFECTION AMONG CHILDREN

Usacheva N.E., Novikov V.E., Myakisheva T.V., Ponamareva N.S.

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

Objective. To summarize the results of epidemiological studies of tuberculosis infection among the Russian children population in order to optimize measures for the prevention of tuberculosis in children.

Methods. Collection, systematization and analysis of modern scientific research data on the relevant problem.

Results. In the Russian Federation, the situation with children's tuberculosis remains quite tense. Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to anti-tuberculosis drugs is widespread. The country conducts a mass preventive survey of the child population from the age of 12 months to 17 years inclusive. The coverage of preventive examinations of children in 2019 was 73.7% (per 100 thousand of the population). According to the results of screening, high-risk groups for tuberculosis are formed, dispensary monitoring and treatment of children with latent tuberculosis infection are established. In the groups of dispensary

registration, preventive measures are carried out, taking into account possible risk factors. Currently, there are 5 groups of risk factors that can be specific or non-specific. The main risk factor for children with tuberculosis is a specific epidemiological factor (prolonged contact with a person with active tuberculosis). The focus with the greatest risk of tuberculosis infection is the place where there is a patient with respiratory tuberculosis who secretes *Mycobacterium tuberculosis*.

Conclusion. To prevent the aggravation of the epidemic situation with tuberculosis, it is important to identify the foci of tuberculosis infection in a timely manner and improve preventive measures in them. Children from foci of tuberculosis infection are indicated for the appointment of preventive chemotherapy with anti-tuberculosis drugs. The effectiveness of preventive pharmacotherapy is largely determined by the sensitivity of *Mycobacterium tuberculosis* and the mode of chemotherapy. To increase the effectiveness of drug pharmacotherapy to prevent the development of tuberculosis infection in children and optimize the cost of its implementation, pharmacoepidemiological and pharmaco-economical studies are necessary.

Keywords: tuberculosis infection, epidemiology of childhood tuberculosis, focus of tuberculosis infection, risk factors for tuberculosis development

Введение

По оценкам Всемирной организации здравоохранения в 2019 г. около 10 млн. человек во всем мире заболели туберкулезом. Среди всех впервые выявленных на долю детей пришлось 12% [24]. Российская Федерация по количеству заболевших туберкулезом лиц в течение года относится к странам с наибольшим бременем туберкулеза [6]. Тяжелая эпидемическая обстановка по туберкулезу отмечена в Уральском, Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. Среди субъектов Центрального федерального округа обеспокоенность вызывают Тверская и Смоленская области. В 2019 г. заболеваемость в Смоленском регионе составила 39,2 в расчете на 100 тыс. населения. Около 6,1 случаев (на 100 тыс. детского населения) пришлось на детей в возрасте от 0 до 14 лет. Больше число заболевших приходится на детей 15-17 лет – 8,1 на 100 тыс. подросткового населения [12, 15].

Целью работы явилось обобщение результатов эпидемиологических исследований туберкулезной инфекции среди детского населения России для оптимизации мероприятий по профилактике туберкулеза у детей.

Эпидемиология детского туберкулеза

Эпидемиология детского туберкулеза тесно связана с таковой у взрослых и отражает общую обстановку по туберкулезу в стране. В течение последних 10 лет в России отмечено стабильное снижение основных эпидемических показателей по детскому туберкулезу. Но обстановка в целом по стране и в ряде регионов по-прежнему остается достаточно напряженной. Причиной этому служит рост числа ВИЧ-инфицированных с поздними стадиями инфекции, а также быстрое увеличение численности пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом [12]. Российская Федерация наряду с Индией и Китаем входит в список стран с широкой распространенностью лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП) [24]. Доля пациентов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя среди больных туберкулезом органов дыхания в 2019 г. выросла до 30,1%, по сравнению с 2018 г. (29,3%). Выявляемость МЛУ МБТ у пациентов, состоящих на учете в Смоленской области, составила 18,3 на 100 тыс. населения [15].

В целях профилактики распространения туберкулезной инфекции в нашей стране предусмотрено проведение массового обследования (скрининга) здорового населения на предмет инфицирования МБТ. Благодаря этому можно обнаружить туберкулез еще на ранних стадиях [11]. Профилактическое обследование детского населения проводят с 12-месячного возраста до 17 лет включительно. Основным методом скрининга является применение кожных диагностических проб с туберкулином [4, 9]. Охват профилактическими осмотрами детей растет: с 68,1% в 2015 г. до 73,7% в 2019 г. (на 100 тыс. населения). Проводимый скрининг позволяет сформировать группы повышенного риска по заболеванию, и охватить диспансерным наблюдением и лечением детей с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) [9, 19, 21, 22]. Состояние ЛТИ характеризуется присутствием МБТ в организме человека, обуславливая положительные реакции на иммунологические тесты, в том числе на аллергены туберкулезные. При этом отсутствуют

клинико-рентгенологические признаки заболевания активным туберкулезом [9]. Наблюдению у фтизиатра до 2019 г. подлежали следующие лица: впервые инфицированные микобактериями туберкулеза (наблюдались в VIA группе диспансерного наблюдения (ГДН)); инфицированные МБТ с гиперергической чувствительностью к туберкулину (наблюдались в VIБ ГДН); инфицированные МБТ с нарастанием чувствительности к туберкулину (наблюдались в VIВ ГДН); из контакта с больным туберкулезом (наблюдались в IVA и IVБ ГДН, при наличии контакта соответственно с бактериовыделителем или больным без бактериовыделения или больными животными) [14, 20]. В 2019 году произошли изменения порядка диспансерного наблюдения за больными туберкулезом; лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулезной инфекции, а также лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза. Все дети из контакта с больным туберкулезом, независимо от установления бактериовыделения у источника инфекции, наблюдаются в IVA ГДН. При установлении контакта с больным-бактериовыделителем диспансерное наблюдение устанавливается на срок излечения больного туберкулезом, с которым имелся контакт, и дополнительно на 1 год после излечения. В IVВ группе наблюдают детей находящихся или находившихся в контакте с больным туберкулезом сельскохозяйственным животным. Детей с подозрением на туберкулез, установленным на основании иммунодиагностики, ведут по VIA ГДН [19].

Дальнейшая работа в группах диспансерного учета заключается в проведении профилактических мероприятий с учетом возможных факторов риска, повышающих вероятность развития локального туберкулеза. В настоящее время выделяют 5 групп факторов риска [8, 9, 14], которые могут быть специфическими (характерны для данного заболевания) или неспецифическими (общие для всех заболеваний):

1. Эпидемиологические (специфические): контакт с больным туберкулезом человеком (тесный семейный, тесный квартирный, производственный случайный); контакт с больным туберкулезом животным.
2. Медико-биологические (специфические): отсутствие вакцинации против туберкулеза.
3. Медико-биологические (неспецифические): наличие сопутствующей хронической патологии, среди которой такие социально-значимые заболевания как сахарный диабет, инфекции мочевыводящих путей, анемии [17] и другие; первичные и вторичные иммунодефициты, ВИЧ; часто болеющие дети (частые ОРВИ).
4. Возрастно-половые (неспецифические): младший возраст (дети до 3-х лет); пубертатный и подростковый возраст (от 13 до 17 лет).
5. Социальные (неспецифические): алкоголизм и наркомания у родителей; пребывание родителей в местах лишения свободы, безработица родителей; беспризорность детей и подростков, попадание детей в детские приюты, детские дома, социальные центры; родители, лишённые родительских прав; статус мигрантов и беженцев.

Главным фактором риска заболевания можно считать специфический эпидемиологический фактор [14]. Известно, что первичное инфицирование МБТ наиболее часто происходит в детском возрасте после длительного контакта с больным активным туберкулезом человеком. Необходимо повышать качество работы по обнаружению так называемых очагов туберкулезной инфекции и совершенствованию профилактических мероприятий в них.

Очаг туберкулезной инфекции – место основного пребывания больного туберкулезом и его окружение. К критериям эпидемиологической опасности очага относят следующие [18]: локализация туберкулезного процесса у больного; массивность выделения больным МБТ, их жизнеспособность и факт установления лекарственной устойчивости и вирулентности популяции бактерий; качество соблюдения пациентом и его окружением противоэпидемического режима; присутствие в очаге детей, подростков, беременных женщин и других лиц с повышенной восприимчивостью к бактериальному заражению; характер жилища (общежитие, коммунальная или отдельная квартира, индивидуальный дом, учреждение закрытого типа), определяющего возможность изоляции больного, теснота общения с контактными, их количество, а также уровень санитарно-коммунального благоустройства жилища (горячее и холодное водоснабжение и т.д.); социальный статус самого пациента.

Очаги туберкулеза по своей эпидемиологической характеристике крайне неоднородны. В зависимости от риска возникновения новых заболеваний их делят на 5 групп [18]:

1. Очаги с наибольшим риском заражения туберкулезом (I группа) – сформированы больными туберкулезом органов дыхания, выделяющими МБТ. В этих очагах сочетаются все или большая часть неблагоприятных факторов: проживают дети и подростки, имеют место грубые нарушения больным противоэпидемического режима, тяжелые бытовые условия. Такие условия чаще всего встречаются в общежитиях, коммунальных квартирах, учреждениях

закрытого типа, в которых невозможно выделить для больного отдельную комнату. Это социально отягощенные очаги. Среди них необходимо выделять "территориальные" очаги туберкулеза. Территориальный очаг туберкулеза – это квартира, в которой проживает больной туберкулезом органов дыхания с обильным бактериовыделением (МБТ определяются методом бактериоскопии мазка мокроты или дают сплошной рост при посеве на питательные среды), лестничная клетка и подъезд этого дома, и группа близлежащих домов, объединенных общим двором.

2. С меньшим риском (II группа) – очаги, в которых проживают больные туберкулезом органов дыхания, выделяющие МБТ, но проживающие в отдельных квартирах без детей и подростков, где больной соблюдает санитарно-гигиенический режим. Это социально благополучные очаги.
3. С минимальным риском (III группа) – очаги, где проживают больные активным туберкулезом органов дыхания без установленного при взятии на учет выделения МБТ, но проживающие с детьми и подростками. Эту группу очагов формируют также больные с внелегочными локализациями туберкулеза с выделением МБТ и без выделения МБТ, с наличием язв и свищей.
4. С потенциальным риском (IV группа) – формируется из очагов, в которых у больных активным туберкулезом органов дыхания установлено прекращение выделения МБТ в результате лечения (условные бактериовыделители), проживающие без детей и подростков и не имеющие отягощающих факторов. К этой же группе относят очаги, где больной, выделяющий МБТ, выбыл (умер). Это контрольная группа очагов.
5. Очаги зоонозного типа (V группа).

Дети и подростки, длительно находящиеся или проживающие в таком месте (очаге туберкулезной инфекции) имеют высокую вероятность заболевания туберкулезом [7, 14]. Заболеваемость туберкулезом детей из контакта с больным-бактериовыделителем в 35 раз выше, чем у детей, не имеющих в анамнезе установленный контакт. Отмечена тенденция к увеличению доли больных туберкулезом детей, выделяющих уже лекарственно-устойчивые штаммы МБТ [3]. При этом спектр устойчивости к противотуберкулезным препаратам у выделенного возбудителя схож с таковым у источника инфекции. Это свидетельствует об изначальном заражении детей устойчивыми штаммами и недостаточной эффективности проводимых противоэпидемических мероприятий в очагах туберкулезной инфекции.

Профилактическая работа во всех выявленных очагах туберкулеза включает проведение противоэпидемических мероприятий и превентивной химиотерапии противотуберкулезными препаратами [23]. Противоэпидемические мероприятия сводятся к разобщению контактных лиц с источником инфекции, а также дезинфекции в очаге заражения. Превентивную химиотерапию проводят всем контактным лицам из очага инфекции и назначают им медицинское обследование 2 раза в год [1, 3, 7]. Для детей важно не только подобрать эффективную противотуберкулезную фармакопрофилактику, но и обеспечить ее безопасность [4], в том числе за счет применения корригирующих средств [10, 13, 16]. Исследования отечественных и зарубежных авторов подтверждают высокую эффективность превентивного лечения у контактных лиц и пациентов с ЛТИ. Своевременно назначенная профилактика противотуберкулезными и антибактериальными препаратами снижает вероятность развития активного туберкулеза у детей в несколько раз [2].

Заключение

Несмотря на стабильное снижение основных эпидемических показателей по детскому туберкулезу в Российской Федерации в последние годы, обстановка в целом по стране и в ряде регионов по-прежнему остается достаточно напряженной. Широко распространена лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам. В стране проводится массовое обследование (скрининг) здорового населения на предмет инфицирования МБТ. Профилактическое обследование детского населения проводят с 12-месячного возраста до 17 лет включительно. Основным методом скрининга является применение кожных диагностических проб с туберкулином.

Для предотвращения усугубления эпидемической обстановки по туберкулезу важно направить имеющиеся ресурсы на выявление так называемых очагов туберкулезной инфекции и совершенствование профилактических мероприятий в них. Очаги туберкулеза по своей эпидемиологической характеристике (в зависимости от риска возникновения новых заболеваний) делят на 5 групп. Очагом с наибольшим риском заражения туберкулезом (I группа) является очаг,

где имеется больной туберкулезом органов дыхания, выделяющий МБТ. Для выявления очагов туберкулезной инфекции необходимо увеличение числа периодических осмотров населения, в том числе детского. Также необходимо повысить качество таких осмотров, путем внедрения в практику современных средств и методов диагностики.

Во всех очагах туберкулезной инфекции проводят профилактическую работу, включая назначение превентивной химиотерапии противотуберкулезными препаратами контактными лицам из очага инфекции. Эффективность профилактической фармакотерапии во многом определяется чувствительностью МБТ и режимом проводимой химиотерапии. Для повышения эффективности лекарственной фармакотерапии по предупреждению развития туберкулезной инфекции у детей и оптимизации расходов на ее проведение необходимы фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические исследования.

Литература (references)

1. Аксенова В.А., Клевно Н.И., Кавтарашвили С.М. и др. Очаг туберкулезной инфекции как риск развития туберкулеза у детей с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т.96, №1. – С. 11-17. [Aksenova V.A., Klevno N.I., Kavtarashvili S.M. i dr. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. Tuberculosis and Lung Diseases. – 2018. – V.96, N1. – P. 11-17. (in Russian)]
2. Аксенова В.А., Клевно Н.И., Казаков А.В. и др. Превентивная химиотерапия у детей из очагов туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т.97, №6. – С. 36-43. [Aksenova V.A., Klevno N.I., Kazakov A.V. i dr. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. Tuberculosis and Lung Diseases. – 2019. – V.97, N6. – P. 36-43. (in Russian)]
3. Аксенова В.А., Стерликов С.А., Белиловский Е.М. и др. Эпидемиология туберкулеза у детей // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2019. – №1. – С. 8-43. [Aksenova V.A., Sterlikov S.A., Belilovskii E.M. i dr. *Sovremennye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoi statistiki*. Current problems of health care and medical statistics. – 2019. – N1. – P. 8-43. (in Russian)]
4. Аксенова-Сорохтей Ю.Н., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармацевтические и юридические аспекты фальсификации лекарственных средств // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – Т.15, №2. – С. 102-111. [Aksenova-Sorokhtey Yu.N., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2016. – V.15, N2. – P. 102-111. (in Russian)]
5. Бородулина Е.А. Скрининг туберкулезной инфекции. Современные рекомендации // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2017. – №2. – С. 29-33. [Borodulina E.A. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*. Allergology and Immunology in Paediatrics. – 2017. – N2. – P. 29-33. (in Russian)]
6. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т.95, №6. – С. 9-21. [Vasil'eva I.A., Belilovskii E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. Tuberculosis and Lung Diseases. – 2017. – V.95, N6. – P. 9-21. (in Russian)].
7. Губкина М.Ф., Хохлова Ю.Ю., Юхименко Н.В. и др. Характеристика туберкулезных процессов у источников инфекции и у заболевших детей при различной продолжительности контакта // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т.96, №9. – С. 17-22. [Gubkina M.F., Khokhlova Yu.Yu., Yukhimenko N.V. i dr. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. Tuberculosis and Lung Diseases. – 2018. – V.96, N9. – P. 17-22. (in Russian)]
8. Киселёва И.А., Зайнуллина Э.А., Симонович Н.Е. Факторы риска заболеваемости туберкулезом населения Российской Федерации // Национальные интересы: приоритеты и безопасность. – 2017. – Т.13, №1. – С. 192-200. [Kiseleva I.A., Zainullina E.A., Simonovich N.E. *Natsional'nye interesy: priority i bezopasnost'*. National Interests: Priorities and Security. – 2017. – V.13, N1. – P. 192-200. (in Russian)]
9. Латентная туберкулезная инфекция у детей: Клинические рекомендации РОФ. – М: Реал Тайм, 2016. – 44 с. [*Latentnaya tuberkuleznaya infektsiya u detei*. Latent tuberculosis infection in children. – М: Real Taim, 2016. – 44 p. (in Russian)]
10. 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 meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2011. – V.10, N4. – P. 43-57. (in Russian)]
11. Михеева И.В., Бурдова Е.Ю., Мельникова А.А. Сравнительная оценка методов аллергодиагностики туберкулеза у детей // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2016. – Т.88, №3. – С. 41-44. [Mikheeva I.V., Burdova E.Yu., Mel'nikova A.A. *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika*. Epidemiology and Vaccinal Prevention. – 2016. – V.88, N3. – P. 41-44. (in Russian)]

12. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т.96, №8. – С. 15-24. [Nechaeva O.B. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. Tuberculosis and Lung Diseases. – 2018. – V.96, N8. – P. 15-24. (in Russian)]
13. Новиков В.Е., Климкина Е.И. Влияние гипоксена на морфо-функциональное состояние печени при экзогенной интоксикации // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т.72, №5. – С. 43-45. [Novikov V.E., Klimrina E.I. *Ekspperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2009. – V.72, N5. – P. 43-45. (in Russian)]
14. Овсянкина Е.С., Юхименко Н.В., Петракова И.Ю. и др. Факторы риска развития туберкулеза у детей при наличии и отсутствии контакта с больным туберкулезом // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2014. – Т.92, №10. – С. 20-23. [Ovsyankina E.S., Yukhimenko N.V., Petrakova I.Yu. i dr. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. Tuberculosis and Lung Diseases. – 2014. – V.92, N10. – P. 20-23. (in Russian)]
15. Основные показатели по туберкулезу за 2019 год. 28.01.21: URL: <https://цнииоиз.рф/images/materials/СМТ/tuberkulez-2019.pdf> [Osnovnye pokazateli po tuberkulezu za 2019 god. 28.01.21. URL: <https://tsniiioiz.rf/images/materials/СМТ/tuberkulez-2019.pdf> (in Russian)]
16. 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)]
17. Постановление Правительства РФ от 1 декабря 2004 г. №715 "Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих" (с изменениями и дополнениями). 28.01.21. URL: <https://base.garant.ru/12137881/> [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 1 dekabrya 2004 g. №715 "Ob utverzhdenii perechnya sotsial'no znachimykh zabolevanii i perechnya zabolevanii, predstavlyayushchikh opasnost' dlya okruzhayushchikh" (s izmeneniyami i dopolneniyami). 28.01.21. URL: <https://base.garant.ru/12137881/> (in Russian)]
18. Приказ Минздрава РФ от 21 марта 2003 г. №109 "О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации" (с изменениями и дополнениями). 28.01.21. URL: <https://base.garant.ru/4179360/> [Prikaz Minzdrava RF ot 21 marta 2003 g. №109 "O sovershenstvovanii protivotuberkuleznykh meropriyatii v Rossiiskoi Federatsii" (s izmeneniyami i dopolneniyami). 28.01.21. URL: <https://base.garant.ru/4179360/> (in Russian)]
19. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 марта 2019 г. №127н "Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за больными туберкулезом, лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулеза, а также лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза и признаниями утратившими силу пунктов 16-17 Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом, утвержденного приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. №932н". 28.01.21. URL: <https://base.garant.ru/72275106/> [Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 13 marta 2019 g. №127n "Ob utverzhdenii poryadka dispansernogo nablyudeniya za bol'nymi tuberkulezom, litsami, nakhodyashchimisya ili nakhodivshimisya v kontakte s istochnikom tuberkuleza, a takzhe litsami s podozreniem na tuberkulez i izlechennymi ot tuberkuleza i priznanii utrativshimi silu punktov 16-17 Poryadka okazaniya meditsinskoj pomoshchi bol'nym tuberkulezom, utverzhdenного приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. №932н". 28.01.21. URL: <https://base.garant.ru/72275106/> (in Russian)]
20. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. №932н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом". 28.01.21. URL: <https://base.garant.ru/70340750/> [Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 15 noyabrya 2012 g. №932n "Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya meditsinskoj pomoshchi bol'nym tuberkulezom". 28.01.21. URL: <https://base.garant.ru/70340750/> (in Russian)]
21. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. №951 "Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания". 28.01.21. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/> [Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 29 dekabrya 2014 g. №951 "Ob utverzhdenii metodicheskikh rekomendatsii po sovershenstvovaniyu diagnostiki i lecheniya tuberkuleza organov dykhaniya". 28.01.21. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/> (in Russian)]
22. Туберкулез у детей: Клинические рекомендации РОФ. – М: Реал Тайм, 2020. – 56 с. [Tuberkulez u detei: Klinicheskie rekomendatsii ROF. – M: Real Taim, 2020. – 56 p. (in Russian)]
23. Усачева Н.Э., Новиков В.Е., Мякишева Т.В. и др. Структурные изменения российского фармацевтического рынка противотуберкулезных препаратов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2020. – Т.18, №3. – С. 245-254. [Usacheva N.E., Novikov V.E., Myakisheva T.V. i dr. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2020. – V.18, N3. – P. 245-254. (in Russian)]

24. Global tuberculosis reports, 2020. 28.01.21. URL:
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>

Информация об авторах

Усачева Наталья Эдуардовна – ассистент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nusacheva951@gmail.com

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

Мякишева Татьяна Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: pulmonol@smolgm.ru

Понамарева Наталья Сергеевна – доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: farmfprk@smolgm.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616-01/099

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2021.1.15

ИММУНОДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

© Усачева Н.Э., Мякишева Т.В., Новиков В.Е.

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

Цель. Оценить результаты исследований по иммунодиагностике туберкулезной инфекции среди детского населения для оптимизации мероприятий по профилактике туберкулеза у детей.

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

Результаты. Для раннего выявления туберкулезной инфекции детям младше 8 лет проводят внутрикожную пробу с аллергеном туберкулезным очищенным – туберкулином (проба Манту). Детям 8-17 лет ставят пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР). Главным преимуществом пробы с АТР является отсутствие положительной реакции на БЦЖ вакцинацию. Чувствительность пробы составляет 98-100%, специфичность – 90-100%. Выявляемость туберкулеза среди детей и подростков с помощью пробы с АТР по сравнению с пробой Манту существенно выше. Кроме кожных тестов с аллергенами существуют диагностические тесты *in vitro*, основанные на высвобождении Т-лимфоцитами интерферона-гамма (interferon-gamma release assay). В России в качестве альтернативных методов иммунодиагностики туберкулеза разрешены к применению диагностикум Т-SPOT.TB и Квантифероновый тест.

Заключение. Массовая иммунодиагностика детского населения позволяет формировать группы высокого риска по заболеванию туберкулезом. Кожные иммунологические тесты (проба с АТР, проба Манту) рассматриваются как основные в диагностике туберкулезной инфекции. У детей до 8 лет при проведении пробы Манту необходимо дифференцировать поствакцинальную (вакцина БЦЖ) и инфекционную аллергию. Туберкулезную инфекцию у детей чаще выявляют по сравнительному анализу динамики результатов иммунологической пробы.

Ключевые слова: туберкулезная инфекция, иммунодиагностика туберкулеза, проба Манту, аллерген туберкулезный рекомбинантный

IMMUNODIAGNOSTICS OF TUBERCULOSIS INFECTION IN CHILDREN

Usacheva N.E., Myakisheva T.V., Novikov V.E.

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

Objective. To summarize the results of studies on the immunodiagnostics of tuberculosis infection among children in order to optimize measures for the prevention of tuberculosis in children.

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

Results. For early detection of tuberculosis infection in children under 8 years of age, an intradermal test with a purified tuberculosis allergen – tuberculin (Mantoux test) is performed. Children aged 8-17 years are tested with the recombinant tuberculosis allergen (ATR). The main advantage of the ATR test is the absence of a positive reaction to BCG vaccination. The sensitivity of the sample is 98-100%, the specificity is 90-100%. The detection rate of tuberculosis among children and adolescents using the ATR test is significantly higher compared to the Mantoux test. In addition to skin tests with allergens, there are *in vitro* diagnostic tests based on the release of interferon-gamma (interferon-gamma release assay) by T-lymphocytes. In Russia, as an alternative method of immunodiagnostics of tuberculosis, the diagnosticum T-SPOT TB is allowed for use.

Conclusion. Mass immunodiagnostics of the child population allows the formation of high-risk groups for tuberculosis. Skin immunological tests (ATR test, Mantoux test) are considered as the main ones in the diagnosis of tuberculosis infection. In children under 8 years of age, when conducting a Mantoux test, it is necessary to differentiate between post-vaccination (BCG vaccine) and infectious allergies.

Tuberculosis infection in children is more often detected by a comparative analysis of the dynamics of the results of an immunological test.

Keywords: tuberculosis infection, tuberculosis immunodiagnostics, Mantoux test, tuberculosis recombinant allergen

Введение

Важным условием для успешной борьбы с распространением туберкулезной инфекции среди детского населения является ее раннее выявление, что позволяет своевременно проводить противоэпидемические мероприятия, назначать превентивную химиотерапию [17] и, тем самым, предотвращать дальнейшее инфицирование и активацию туберкулезного процесса [18]. Для раннего выявления инфицирования детей микобактерией туберкулеза (МБТ) наиболее часто используют методы иммунодиагностики (проба Манту, проба с АТР). Иммунодиагностику применяют также для контроля эффективности превентивной фармакотерапии детей с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ). Однако результаты иммунодиагностики туберкулеза у детей могут различаться в зависимости от возраста ребенка и применяемого метода диагностики [13].

Цель работы – оценка результатов исследований по иммунодиагностике туберкулезной инфекции среди детского населения для оптимизации мероприятий по профилактике туберкулеза у детей.

Иммунодиагностика туберкулеза у детей

Действующая система организации раннего выявления туберкулезной инфекции у детей и подростков, основанная на массовом обследовании здорового населения, складывалась в течении нескольких десятков лет. Ее основу составляет иммунодиагностика – совокупность диагностических тестов, позволяющих обнаружить реакцию иммунной системы на наличие микобактерий туберкулеза в организме человека. В настоящее время главной задачей, которую решает массовая иммунодиагностика детского населения, является формирование групп высокого риска по заболеванию туберкулезом и их дальнейшее комплексное обследование для исключения локальных форм туберкулеза [3].

Имеются отличия в иммунодиагностике туберкулеза у детей различного возраста, которые обусловлены особенностями клинической картины инфекции и возможностью сбора диагностического материала [1]. Детей младше 8 лет рекомендовано обследовать при помощи внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным очищенным в стандартном разведении – туберкулином (проба Манту). Биологическая активность диагностического препарата (регистрационный номер – ЛСР-002841/07) измеряется в туберкулиновых единицах. Действие туберкулина основано на выявлении клеточного иммунного ответа на специфические для МБТ антигены. Внутрикожное введение препарата с 2 туберкулиновыми единицами вызывает специфическую кожную реакцию, по которой в дальнейшем можно судить о присутствии в организме возбудителя туберкулезной инфекции.

В условиях плановой иммунизации детей вакциной для профилактики туберкулеза (вакцина БЦЖ) возникает необходимость в дифференциальной диагностике поствакцинальной и инфекционной аллергии [7]. Связано это с тем, что диагностический препарат (туберкулин) содержит в своем составе весь комплекс антигенов микобактерии туберкулеза. По этой причине туберкулезную инфекцию у детей чаще определяют по сравнительному анализу динамики результатов иммунологической пробы.

После постановки пробы Манту оценивают полученную реакцию. Иммунный ответ может быть отрицательным (полное отсутствие инфильтрата-папулы и гиперемии; уколочная реакция 0-1 мм); сомнительным (инфильтрат-папула 2-4 мм или только гиперемия любого размера без инфильтрата); положительным (инфильтрат-папула диаметром 5 мм и более). При этом положительная реакция в зависимости от размера папулы и наличия везикуло-некротической реакции, лимфангоита может быть слабоположительной (папула 5-9 мм), средней интенсивности или умеренной (папула 10-14 мм), выраженной (папула 15-16 мм), гиперергической (у детей и подростков папула 17 мм и более или папула любого размера при наличии везикуло-некротической реакции, лимфангоита, отсевов).

Среди детей 8-17 лет ежегодный скрининг рекомендовано проводить при помощи пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) – препарат Диаскинтест® (регистрационный

номер – ЛСР-006435/08). Такой подход объясняется отсутствием необходимости отбора детей после 7 лет на ревакцинацию против туберкулеза, а также большой частотой обнаружения у детей положительных реакций на пробу Манту.

АТР в стандартном разведении представляет собой рекомбинантный белок, продуцируемый генетически модифицированной культурой *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT, разведенный в стерильном изотоническом фосфатном буферном растворе, с консервантом (фенол). Препарат содержит два компонента, присутствующие в вирулентных штаммах микобактерий туберкулеза и отсутствующие в вакцинном штамме БЦЖ. Действие кожной пробы с АТР основано на выявлении клеточного иммунного ответа на специфические для МБТ антигены. Вводят диагностический препарат внутрикожно и наблюдают специфическую кожную реакцию. Частота положительных реакций у лиц, больных туберкулезом с активным процессом (чувствительность пробы), находится на высоком уровне (98-100%); частота отрицательных реакций у лиц, не инфицированных МБТ или излеченных от туберкулеза (специфичность), составляет 90-100%. Главное преимущество пробы с АТР – это отсутствие положительной реакции, связанной с БЦЖ вакцинацией.

Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным позволяет диагностировать туберкулез с высокой вероятностью и проводить оценку активности процесса, выявлять лиц с высоким риском развития активного туберкулеза, проводить дифференциальную диагностику поствакцинальной и инфекционной аллергии, оценить эффективность противотуберкулезного лечения [7, 12].

Выделяют следующую градацию результатов диагностики с АТР: отрицательная – полное отсутствие инфильтрата и гиперемии или при наличии “уколочной реакции” до 2-3 мм (возможно в виде “синячка”); сомнительная – при наличии гиперемии любого размера без папулы; положительная – при наличии инфильтрата (папулы) любого размера. Положительные реакции уточняются и выделяют: слабо выраженную – при наличии инфильтрата размером до 5 мм; умеренно выраженную – при размере инфильтрата 5-9 мм; выраженную – при размере инфильтрата 10 мм и более; гиперергическую – при размере инфильтрата 15 мм и более, при везикуло-некротических изменениях и (или) лимангоите, лимфадените независимо от размера инфильтрата.

С момента регистрации препарата Диаскинтест® и начала его широкого использования в диагностике туберкулезной инфекции отечественными авторами выполнены сравнительные исследования эффективности теста с пробой Манту [8, 9]. Применение пробы Манту достоверно чаще выявляет активный туберкулез у детей. Диаскинтест® дает положительные результаты у детей с латентной туберкулезной инфекцией. Выявляемость инфицирования МБТ среди отобранных для дообследования детей и подростков повышается в десятки раз, если отбор проводится с помощью пробы с АТР, что позволяет оперативно организовывать профилактические мероприятия и в дальнейшем приводит к снижению заболеваемости туберкулезом [2, 6, 18].

Иммунодиагностику с целью профилактики туберкулеза у детей без вакцинации, с сахарным диабетом, язвенной болезнью, хроническими неспецифическими заболеваниями бронхолегочной и мочевыводящей систем в анамнезе, ВИЧ-инфицированных проводят 2 раза в год. Это позволяет повысить эффективность работы по раннему выявлению туберкулеза в общей лечебной сети. Кожные иммунологические тесты рассматриваются как основные в диагностике туберкулезной инфекции у детей старшего возраста и подростков [15]. Однако, по данным литературы, у детей старшего возраста и подростков с помощью этих тестов заболеваемость выявляется не более чем в 25% случаев [13].

Кроме кожных тестов с аллергенами в нашей стране разрешены к применению современные диагностические тесты *in vitro*, основанные на высвобождении Т-лимфоцитами интерферона-гамма (ИНФ-γ). В международной практике метод называется *interferon-gamma release assay* (IGRA). Одним из зарегистрированных и разрешенных к применению в нашей стране является Т-SPOT.TB. Исследованиями подтверждена практическая значимость проб на высвобождение ИНФ-γ. Лица с положительным ответом на такой тест заболевают туберкулезом в течение последующих лет чаще, чем туберкулиноположительные. Принимая во внимание механизм действия теста Т-SPOT.TB, можно предположить, что он дает меньше ложноположительных и ложноотрицательных реакций. Метаанализ научных исследований в 2010 г. продемонстрировал чувствительность и специфичность для Т-SPOT.TB – 92,1% и 98,3%, а для пробы с АТР – 77-90% и 81-98% соответственно [16]. Наряду с высокой чувствительностью и специфичностью данный диагностический метод достаточно дорогостоящий. В нашей стране он относится к альтернативным методам иммунодиагностики туберкулеза.

Другим альтернативным методом диагностики туберкулезной инфекции является Квантифероновый тест (QuantiFERON®-TB Gold). По механизму действия, как и T-SPOT.TB, он также относится к методу IGRA. Тест имеет ряд преимуществ перед кожными пробами. В многочисленных исследованиях была доказана его высокая диагностическая информативность [5, 19, 20].

Таким образом, проведенный анализ свидетельствует о том, что все применяемые в настоящее время методы иммунодиагностики туберкулеза у детей показывают достаточно высокую эффективность на разных этапах туберкулезного процесса и могут быть рекомендованы к использованию в клинической практике. Вместе с тем «эталонного» метода для определения состояния латентной туберкулезной инфекции у детей до сих пор нет [3]. Для повышения выявляемости инфицирования организма ребенка микобактерией туберкулеза целесообразно сочетать постановку тестов *in vivo* и *in vitro* в сложных и спорных случаях диагностики туберкулеза у детей [5]. Раннее выявление инфицирования детского организма микобактерией туберкулеза дает возможность формировать группы высокого риска и своевременно проводить сбалансированную превентивную противотуберкулезную химиотерапию [17] и сопутствующую корригирующую фармакотерапию [4, 10, 11, 14]. В совокупности с другими противозаразными мероприятиями это позволяет предотвратить активацию туберкулезного процесса и снизить заболеваемость туберкулезом детского населения.

Заключение

Для раннего выявления туберкулезной инфекции у детей проводится массовая иммунодиагностика, что позволяет формировать группы высокого риска по заболеванию туберкулезом. Детям младше 8 лет проводят внутрикожную пробу с аллергеном туберкулезным очищенным в стандартном разведении – туберкулином (проба Манту). При этом возникает необходимость в дифференциальной диагностике поствакцинальной (вакцина БЦЖ) и инфекционной аллергии, так как диагностический препарат (туберкулин) содержит в своем составе весь комплекс антигенов микобактерии туберкулеза. Поэтому туберкулезную инфекцию у детей чаще определяют по сравнительному анализу динамики результатов иммунологической пробы.

Детям 8-17 лет проводят диагностические пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) – препарат Диаскинтест®. Это объясняется отсутствием необходимости отбора детей после 7 лет на ревакцинацию против туберкулеза, а также большой частотой обнаружения у детей положительных реакций на пробу Манту. Главное преимущество пробы с АТР – это отсутствие положительной реакции, связанной с БЦЖ вакцинацией. Чувствительность пробы с АТР составляет 98-100%, специфичность – 90-100%. Выявляемость туберкулеза среди детей и подростков с помощью пробы с АТР повышается в десятки раз.

Кожные иммунологические тесты рассматриваются как основные в диагностике туберкулезной инфекции у детей. Кроме кожных тестов с аллергенами существуют диагностические тесты *in vitro*, основанные на высвобождении Т-лимфоцитами интерферона-гамма (interferon-gamma release assay, IGRA). В нашей стране разрешены к применению диагностиком T-SPOT.TB и Квантифероновый тест. Однако, несмотря на высокую чувствительность и специфичность, данные диагностикомы относятся к альтернативным методам иммунодиагностики туберкулеза. В сложных и спорных случаях диагностики туберкулеза у детей целесообразно сочетать постановку иммунологических тестов *in vivo* и *in vitro* и оценивать результаты иммунодиагностики в динамике.

Литература (references)

1. Аксенова В.А., Стерликов С.А., Белиловский Е.М. и др. Эпидемиология туберкулеза у детей // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2019. – №1. – С. 8-43. doi: 10.24411/2312-2935-2019-10002. [Aksenova V.A., Sterlikov S.A., Belilovskii E.M. i dr. *Sovremennye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoi statistiki*. Current problems of health care and medical statistics. – 2019. – N1. – P. 8-43. (in Russian)]
2. Баронова О.Д., Одинец В.С., Моисеева Н.Н. и др. Отдаленные результаты применения кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным для выявления туберкулеза в Ставропольском крае // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т.97, №5. – С. 22-27. [Baronova O.D., Odinets V.S., Moiseeva N.N. i dr. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. Tuberculosis and Lung Diseases. – 2019. – V.97, N5. – P. 22-27. (in Russian)]

3. Бородулина Е.А. Скрининг туберкулезной инфекции. Современные рекомендации // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2017. – Т.49, №2. – С. 29-33. [Borodulina E.A. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*. Allergology and Immunology in Paediatrics. – 2017. – V.49. - N2. – P. 29-33. (in Russian)].
4. 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)]
5. Лозовская М.Э., Белушков В.В., Гурина О.П. и др. Сопоставление лабораторных тестов Quantiferon, Тубинферон и Диаскинтеста у детей с туберкулезной инфекцией // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Т.61, №12. – С. 838-842. [Lozovskaya M.E., Belushkov V.V., Gurina O.P. et al. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. Russian Clinical Laboratory Diagnostics. – 2016. – V.61, N12. – P. 838-842. (in Russian)]
6. Машурова О.О., Трун Е.В., Мякишева Т.В. Эффективность иммунодиагностики с помощью пробы Манту и Диаскинтеста у детей до 7 лет после первичного инфицирования // Смоленский медицинский альманах. – 2019. - №1. – С. 189-191. [Mashurova O.O., Trun E.V., Myakisheva T.V. *Smolenskii meditsinskii al'manakh*. Smolensk medical almanac. – 2019. – N1. – P. 189-191. [in Russian].
7. Михеева И.В., Бурдова Е.Ю., Мельникова А.А. Сравнительная оценка методов аллергодиагностики туберкулеза у детей // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2016. – Т.88, №3. – С. 41-44. [Mikheeva I.V., Burdova E.Yu., Mel'nikova A.A. *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika*. Epidemiology and Vaccinal Prevention. – 2016. – V.88, N3. – P. 41-44. (in Russian)]
8. Мякишева Т.В., Фролова Ю.В., Пушкарева О.Б. Роль скрининговых обследований детского населения на туберкулезную инфекцию // Смоленский медицинский альманах. – 2017. – №3. – С. 55-62. [Myakisheva T.V., Frolova Yu.V., Pushkareva O.B. *Smolenskii meditsinskii al'manakh*. Smolensk medical almanac. – 2017. – N3. – P. 55-62. [in Russian]
9. Мякишева Т.В., Рашкевич Е.Е., Авдеева Т.Г. Оптимизация применения кожных тестов для диагностики и оценки эффективности лечения различных форм туберкулезной инфекции у детей // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т.17, №4. – С. 101-106. [Myakisheva T.V., Rashkevich E.E., Avdeeva T.G. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Vestnik of the Smolensk State Medical Academy. – 2018. – V.17, N4. – P. 101-106. [in Russian]
10. Новиков В.Е., Илюхин С.А. Влияние гипоксена на эффективность кислоты ацетилсалициловой при остром воспалении // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т.76, №4. – С. 32-35. [Novikov V.E., Ilyuhin S.A. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2013. – V.76, N4. – P. 32-35. (in Russian)]
11. Новиков В.Е., Климкина Е.И. Влияние гипоксена на морфо-функциональное состояние печени при экзогенной интоксикации // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т.72, №5. – С. 43-45. [Novikov V.E., Klimkina E.I. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2009. – V.72, N5. – P. 43-45. (in Russian)]
12. Овсянкина Е.С, Губкина М.Ф., Панова Л.В., Юхименко Н.В. Методы скрининга туберкулезной инфекции у детей и их роль в формировании групп риска и диагностике заболевания // Российский педиатрический журнал. – 2017. – Т.20, №2. – С. 108-115. [Ovsyankina E.S, Gubkina M.F., Panova L.V., Yukhimenko N.V. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal*. The Russian Pediatric Journal. – 2017. – V.20, N2. – P. 108-115. (in Russian)]
13. Овсянкина Е.С., Панова Л.В., Хитева А.Ю., Виечелли Е.А. Причины поздней диагностики туберкулеза у подростков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т.64, №1. – С. 76-80. [Ovsyankina E.S., Panova L.V., Khiteva A.Yu., Viechelli E.A. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2019. – V.64, N1. – P. 76-80. (in Russian)]
14. 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)]
15. Скрининговое обследование детей и подростков с целью выявления туберкулезной инфекции. Методическое руководство МЗ РФ. – 2018. – 39 с. [Skriningovoe obsledovanie detej i podrostkov s cel'ju vyjavlenija tuberkuleznoj infekcii. Metodicheskoe rukovodstvo MZ RF. Screening examination of children and adolescents in order to detect tuberculosis infection. Methodological guide of the Ministry of Health of the Russian Federation. – 2018. – 39 p. (in Russian)].
16. Тюлькова Т.Е., Косарева О.В., Скорняков С.Н., Фаина О.В. Особенности диагностики латентной туберкулезной инфекции у детей // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т.96, №6. – С. 67-68. [Tjul'kova T.E., Kosareva O.V., Skornyakov S.N., Fadina O.V. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. Tuberculosis and Lung Diseases. – 2018. – V.96, N6. – P. 67-68.. (in Russian)].
17. Усачева Н.Э., Новиков В.Е., Мякишева Т.В. и др. Структурные изменения российского фармацевтического рынка противотуберкулезных препаратов // Обзоры по клинической фармакологии и

- лекарственной терапии. – 2020. – Т.18, №3. – С. 245-254. [Usacheva N.E., Novikov V.E., Myakisheva T.V. i dr. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2020. – V.18, N3. – P. 245-254. (in Russian)]
18. Фролова Ю.В., Мякишева Т.В. Скрининговые обследования детского населения на туберкулезную инфекцию и их эффективность // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т.16, №1. – С. 148-152. [Frolova Yu.V., Myakisheva T.V. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Vestnik of the Smolensk State Medical Academy. – 2017. – V.16, N1. – P. 148-152. (in Russian)].
19. Bae W., Park K.U., Song E.Y. et al. Comparison of the Sensitivity of QuantiFERON-TB Gold In-Tube and T-SPOT.TB According to Patient Age // PLoS ONE. – 2016. – V.11, N6. – e0156917.
20. Venkatappa T.K., Punnoose R., Katz D.J. et al. Comparing QuantiFERON-TB Gold Plus with other tests to diagnose Mycobacterium tuberculosis infection // Journal of Clinical Microbiology. – 2019. – V.57, N11. – e00985-19.

Информация об авторах

Усачева Наталья Эдуардовна – ассистент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nusacheva951@gmail.com

Мякишева Татьяна Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: pulmonol@smolgm.ru

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.211-002

14.01.08 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.1.16

ОСОБЕННОСТИ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА© Королева А.Е.¹, Бекезин В.В.¹, Мешкова Р.Я.¹, Сазоненкова Л.В.², Волкова Е.В.²¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²Смоленский областной Центр аллергологии-иммунологии ОГБУЗ «Клиническая больница №1», Россия, 214006 г. Смоленск, ул. Фрунзе, 40*Резюме*

Цель. Изучить профиль гиперчувствительности к аэроаллергенам и их структуру, а также особенности показателей гуморального иммунитета у детей с аллергическим ринитом в зависимости от их индекса массы тела (ИМТ).

Методы. Всего обследовано 45 детей с аллергическим ринитом в возрасте от 4 до 8 лет. В соответствии с показателями SDS ИМТ дети были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 22 ребенка с нормальными значениями индекса массы тела ($-1,0 \leq \text{SDS ИМТ} < 1,0$). Вторую группу составили 13 детей с показателями ИМТ ниже нормы, т.е. ИМТ менее $-1,0$ SDS ИМТ. 2 ребенка с избыточной массой тела и 8 детей с ожирением вошли в 3-ю группу ($n=10$). Для определения сенсibilизации к аэроаллергенам у всех детей были проведены кожные скарификационные тесты. Иммуноглобулины А, М, G определялись на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 20XTi (Германия).

Результаты. Анализ полученных данных показал, что 22,2% детей с аллергическим ринитом в возрасте 4-8 лет имеют избыточную массу тела или ожирение. Выявлено, что гиперчувствительность к аэроаллергенам клещей домашней пыли является ведущей причиной сенсibilизации у детей 4-8 лет с аллергическим ринитом во всех 3-х группах (частота сенсibilизации – 60,0-69,2%). У детей с избыточной массой тела или ожирением аллергический ринит в 2,64 раза чаще ($p < 0,05$) обусловлен моносенсibilизацией к аэроаллергенам по сравнению с детьми, имеющими нормальные значения ИМТ. У детей 2-й группы в 3,1 раза чаще по сравнению с детьми 3-й группы регистрируется сочетанный тип гиперчувствительности ($p < 0,05$). Средние значения сывороточных иммуноглобулинов (IgG и IgM) у детей 3-й группы имели тенденцию к снижению по сравнению с аналогичными показателями у детей 1-й и 2-й групп.

Заключение. Особенности сенсibilизации и гуморального статуса у детей с аллергическим ринитом и избыточной массой тела или ожирением (3-я группа) по сравнению с детьми других весовых категорий являются высокая частота регистрации моновалентного типа сенсibilизации (у 60% детей) и снижение сывороточных иммуноглобулинов М и G.

Ключевые слова: аллергический ринит, дети, индекс массы тела, сенсibilизация, иммуноглобулины

FEATURES OF SENSITIZATION AND INDICATORS OF HUMORAL IMMUNITY IN CHILDREN WITH ALLERGIC RHINITIS DEPENDING ON BODY MASS INDEX© Koroleva A.E.¹, Bekezin V.V.¹, Meshkova R.Ya.¹, Sazonenkova L.V.², Volkova E.V.²¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia²Smolensk Regional Center for Allergology-Immunology "Clinical Hospital №1", 40, Frunze St., 214006, Smolensk, Russia*Abstract*

Objective. To study the profile of hypersensitivity to aeroallergens and their structure, as well as the features of the indicators of humoral immunity in children with allergic rhinitis, depending on their body mass index (BMI).

Methods. A total of 45 children with allergic rhinitis at the age from 4 to 8 years old were examined. In accordance with the SDS BMI indicators, children were divided into 3 groups. Group 1 included 22 children with normal body mass index values ($-1,0 \leq \text{SDS BMI} < 1,0$). The second group consisted of 13 children with BMI below normal, i.e. BMI less than $-1,0$ SDS BMI. 2 children with overweight and 8

children with obesity were included in the 3rd group (n=10). To determine sensitization to aeroallergens, skin scarification tests were performed in all children. Immunoglobulins A, M, G were determined on an automatic biochemical analyzer Konelab 20XTi (Germany).

Results. Analysis of the data obtained showed that 22,2% of children with allergic rhinitis at the age of 4-8 years are overweight or obese. It was revealed that hypersensitivity to aeroallergens of house dust mites is the leading cause of sensitization in children 4-8 years old with allergic rhinitis in all 3 groups (frequency of sensitization – 60,0-69,2%). In children with overweight or obesity, allergic rhinitis is 2,64 times more likely ($p<0,05$) due to monosensitization to aeroallergens compared with children with normal BMI values. In children of the 2nd group, the combined type of hypersensitivity is recorded 3,1 times more often compared with children of the 3rd group ($p<0,05$). The average values of serum immunoglobulins (IgG and IgM) in children of the 3rd group tended to decrease in comparison with the same indicators in children of the 1st and 2nd groups.

Conclusion. The peculiarities of sensitization and humoral status in children with allergic rhinitis and overweight or obesity (group 3) compared with children of other weight categories are the high frequency of registration of the monovalent type of sensitization (in 60% of children) and a decrease in serum immunoglobulins M and G.

Keywords: allergic rhinitis, children, body mass index, sensitization, immunoglobulins

Введение

Аллергический ринит, представляющий собой IgE-опосредованное респираторное заболевание, встречается у 10-40% населения. Для него характерны симптомы назальной гиперреактивности, включая зуд в носу, чихание, обструкцию воздушного потока и ринорею. Показано, что пики распространенности сенсibilизации к аэроаллергенам встречаются у детей с аллергическим ринитом в возрасте 10-19 лет и 1-9 лет. Сенсibilизация часто коррелирует с симптомами заболевания. Так, назальные симптомы наиболее выражены у детей с сенсibilизацией к клещам домашней пыли, а сочетание назальных симптомов с глазными и/или общими чаще возникают при аллергии на пыльцевые аллергены [1, 10, 12]. Фенотипические различия сенсibilизации у детей установлены при изучении мультиморбидных форм аллергических заболеваний, например, таких как астма и аллергический ринит [5, 6, 9, 14, 16].

Увеличение распространения аллергического ринита в последние два десятилетия сопряжено, в том числе, с увеличением количества детей с избыточной массой тела и ожирением. Причины этого остаются малоизвестными. Известно, что не у всех детей с аллергическим ринитом в последующем развивается такое коморбидное заболевание как астма, что в свою очередь требует понимания факторов риска [2, 3, 4, 7, 15]. С другой стороны, ожирение имеет различные эффекты на иммунную систему, которые могут играть большую роль в развитии аллергии [11].

В последние годы появились единичные работы, в которых индекс массы тела (ИМТ) рассматривается как один из ведущих факторов риска атопических заболеваний. Отмечается позитивная ассоциация между повышенным ИМТ и развитием аллергического ринита на пыльцевые аллергены у детей 9-11 лет. Также выявлено, что у девочек 7-12 лет с ожирением регистрируется более высокая частота аллергического ринита [4, 5, 9].

С другой стороны, имеются работы, в которых не выявлена корреляция высокого ИМТ и сенсibilизации к аэроаллергенам у пациентов в возрасте от 6 лет до 44 лет [13].

В целом, имеющиеся на сегодня данные о влиянии избыточной массы тела и ожирения на характер гиперчувствительности у детей с аллергическим ринитом носят противоречивый характер и требуют дальнейших исследований.

Цель исследования: изучить профиль гиперчувствительности к аэроаллергенам и структуру аэроаллергенов, а также особенности показателей гуморального иммунитета у детей с аллергическим ринитом в зависимости от их индекса массы тела (ИМТ).

Методика

Всего обследовано 45 детей с аллергическим ринитом вне обострения в возрасте от 4 до 8 лет, наблюдавшихся на базе Смоленского областного центра аллергологии и иммунологии ОГБУЗ КБ

№1. Отбор детей осуществляли методом сплошной выборки. Индекс массы тела (ИМТ=масса тела (кг)/рост (м)²) оценивали по значению стандартного отклонения ИМТ (SDS – standart deviation score) в зависимости от возраста ребенка и пола. Согласно рекомендациям ВОЗ ожирение у детей диагностировали при +2,0 SDS и более ИМТ ребенка, а избыточную массу тела – при +1,0≤SDS ИМТ<2,0. В соответствии с показателями SDS ИМТ дети были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 22 ребенка с нормальными значениями индекса массы тела (-1,0≤SDS ИМТ<1,0). Вторую группу составили 13 детей с показателями ИМТ ниже нормы, т.е. ИМТ менее -1,0 SDS ИМТ. 2 ребенка с избыточной массой тела и 8 детей с ожирением вошли в 3-ю группу (n=10). Критерии включения – диагноз аллергический ринит, выставленный в соответствии с клиническими рекомендациями [1], вне обострения. Критерии исключения из исследования – острые и хронические заболевания у детей. Характеристика обследованных детей представлена в табл. 1. Достоверных различий между группами по полу и возрасту не регистрировалось.

Таблица 1. Характеристика обследованных детей с аллергическим ринитом

Показатель	1-я группа (n=22)	2-я группа (n=13)	3-я группа (n=10)
Возраст (г.) M±SD	6,2±1,30	5,4±1,38	6,0±1,49
Пол:			
мальчики (абс., %)	18 (81,2%)	12 (92,3%)	7 (70%)
девочки (абс., %)	4 (18,2%)	1 (7,7%)	3 (30%)
ИМТ (кг/м ²) M±SD	23,3±4,74*	17,6±3,07*	29,6±7,17
Возраст дебюта аллергического ринита (г.) M±SD	4,09±1,80	3,2±1,46	3,4±1,35

Примечание: * – достоверность различий (p<0,05) между показателями у детей 1-й и 2-й групп по сравнению с детьми 3-й группы

Для выявления сенсibilизации к аэроаллергенам (пыльца растений и клещи домашней пыли) использовали метод постановки кожных скарификационных тестов. С этой целью внутреннюю поверхность предплечья протирали 96 % этиловым спиртом и затем наносили капли аллергенов, тест-контрольную жидкость и раствор гистамина. Стерильным одноразовым скарификатором производили параллельные 2 царапины длиной 0,5 см в месте нанесения капель. Оценка результатов производилась спустя 20 минут визуально в соответствии с имеющимися рекомендациями [1]. Для тестирования использовали аллергены, которые условно были объединены в четыре группы: пыльца деревьев (береза, ольха, ясень, дуб, каштан, тополь), пыльца луговых трав и злаковых культур (рожь, пшеница, овес, райграс, овсяница, лисохвост, мятлик, костер, пырей), пыльца сорняков (лебеда, амброзия, конопля, крапива, полынь) и клещи домашней пыли (несколько серий). Выделяли три типа сенсibilизации: моновалентная сенсibilизация – гиперчувствительность только к одному аллергену из указанных выше; поливалентная сенсibilизация – гиперчувствительность одновременно к нескольким аллергенам (аллергены пыльцы указанных групп); сочетанная сенсibilизация – гиперчувствительность к нескольким аллергенам, одним из которых является аллерген клещей домашней пыли.

Исследование уровня сывороточных иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA) проводили количественным турбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 20XTi фирмы «Thermo Scientific» (Германия). За неделю до исследования у детей отменялись назальные глюкокортикостероиды.

Статистическая обработка результатов проводилась с применением статистического пакета программ Microsoft Excel 7.0. Для сравнения средних значений показателей между группами при нормальном распределении использовали критерий Стьюдента, для сравнения долевых показателей между группами применяли критерий углового преобразования (критерий Фишера) или критерий χ^2 (хи-квадрат). Достоверными считались результаты при уровне значимости p<0,05.

Результаты исследования

Анализ полученных данных показал, что во всех исследуемых группах детей с аллергическим ринитом преобладали мальчики, независимо от ИМТ (табл. 1), при этом достоверных гендерных различий между группами не регистрировалось. Дети с избыточной массой тела или ожирением составили 22,2% от числа всех обследованных детей с аллергическим ринитом. Обращает на себя внимание высокий процент детей с показателями индекса массы тела ниже нормы (28,8%) от числа всех детей с аллергическим ринитом. Дебют аллергического ринита (по времени

возникновения заболевания) достоверно не отличался у детей разной весовой категории (у детей всех 3-х групп).

Изучение профиля гиперчувствительности к отдельным группам аллергенов, проведенное с применением кожных скарификационных проб, выявило следующие особенности. Для детей 4-8 лет преобладающим этиологическим фактором аллергического ринита является сенсibilизация к клещам домашней пыли, независимо от индекса массы тела ребенка (табл. 2). С другой стороны, гиперчувствительность к пыльцевым аллергенам у детей 1-й группы (с нормальным значением индекса массы тела), наиболее часто встречалась к луговым травам и злаковым культурам. Эти данные соответствуют показателям, характерным для детей с аллергическим ринитом, проживающих в средней полосе России [1]. Что касается детей с избыточной массой тела и ожирением (3-я группа), то частота встречаемости гиперчувствительности к деревьям, луговым травам и злаковым культурам, а также сорнякам у них достоверно не отличалась от аналогичных показателей детей 1-й группы. При этом в структуре пыльцевых аллергенов у детей 3-й группы преобладала сенсibilизация к пыльце деревьев (табл. 2).

Таблица 2. Частота встречаемости гиперчувствительности к отдельным группам аэроаллергенов при полисенсibilизации у детей 4-8 лет с аллергическим ринитом

Группы аэроаллергенов	1-я группа (n=22)			2-я группа (n=13)			3-я группа (n=10)		
	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ
пыльца деревьев	11	50,0	20,5-79,5	8	61,5	28,8-94,18	5	50,0	6,17-93,8
пыльца трав луговых и злаковых культур	13	59,0	32,4-85,7	4	30,8	14,4-76,03	4	40,0	8,01-88,01
пыльца сорняков	11	50,0	20,5-79,5	3	23,1	24,8-70,9	3	30,0	8,06-111,9
клещи домашней пыли разных серий	14	63,6	38,4-88,7	9	69,2	39,02-99,4	6	60,0	11,9-108,02

Анализируя тип сенсibilизации у детей с аллергическим ринитом, выявлено, что у детей с нормальной массой тела (1-я группа) в 40,9% случаев определялась сочетанная сенсibilизация к разным группам аэроаллергенов, в частности, к пыльцевым и аллергенам клещей домашней пыли; в 22,7% случаев регистрировалась моносенсibilизация. Такое же соотношение типов сенсibilизации с преобладанием сочетанного варианта обнаружено и у детей с низкой массой тела (2-я группа) (табл. 3). У детей с аллергическим ринитом и высокими показателями ИМТ (3-я группа) в 2,64 раза чаще, чем у детей с нормальной массой тела (1-я группа), встречался моновалентный тип сенсibilизации.

Таблица 3. Частота встречаемости различных типов сенсibilизации у детей с аллергическим ринитом в зависимости от индекса массы тела

Тип сенсibilизации	1-я группа (n=22)		2-я группа (n=13)		3-я группа (n=10)	
	n (абс.)	%	n (абс.)	%	n (абс.)	%
моновалентная	5	22,7*	2	15,4*	6	60,0
поливалентная	8	36,4	3	23,1	2	20,0
сочетанная	9	40,9	8	61,5*	2	20,0

Примечание: * – достоверность различий ($p < 0,05$) в частоте встречаемости различных типов сенсibilизации у детей 1-й и 2-й групп по сравнению с детьми 3-й группы

Концентрации сывороточных иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA) у всех обследованных детей с аллергическим ринитом (вне зависимости от ИМТ) находились в пределах референсных значений нормы. При этом средние значения сывороточных иммуноглобулинов (IgG и IgM) у детей 3-й группы имели тенденцию к снижению по сравнению с аналогичными показателями у детей 1-й и 2-й групп (табл. 4). Различий в средних значениях иммуноглобулина А между детьми 1-й, 2-й и 3-й групп не определялось ($p > 0,05$).

Таблица 4. Уровень сывороточных иммуноглобулинов (г/л) у детей с аллергическим ринитом в зависимости от ИМТ

Показатель M±SD	1-я группа (n=22)	2-я группа (n=13)	3-я группа (n=10)
IgG (г/л)	6,69±1,87	7,14±1,47	5,6±2,27*
IgM (г/л)	1,44±2,12	1,8±0,69	0,82±0,41*
IgA (г/л)	1,09±0,35	0,92±5,15	1,06±0,41

Примечание: * – достоверность различий ($p < 0,05$) между средними значениями иммуноглобулинов у детей 2-й и 3-й групп

Обсуждение результатов исследования

В настоящее время в литературе имеются единичные работы, в которых одновременно изучались взаимосвязь аллергии, ожирения (избыточной массы тела) и характера сенсибилизации к аэроаллергенам. Так, исследование J.A. Lucas et al., проведенное у 125 детей в возрасте от 1 года до 16 лет показало, что у 85% из них имеет место атопия, причем сенсибилизация отмечена во всех весовых группах. Авторы приходят к выводу, что у детей с избыточной массой тела/ожирением выше вероятность моносенсибилизации, чем у детей с низкой/нормальной массой тела [8]. В настоящее время идет накопление данных по этому вопросу, что вероятно позволит в дальнейшем понять механизмы взаимовлияния аллергического ринита и ожирения (избытка жировой массы).

В исследовании выявлено, что гиперчувствительность к аэроаллергенам клещей домашней пыли является ведущей причиной сенсибилизации у детей 4-8 лет с аллергическим ринитом во всех весовых категориях (60,0-69,2%). У детей с избыточной массой тела/ ожирением аллергический ринит в 2,64 раза чаще ($p < 0,05$) обусловлен моносенсибилизацией к аэроаллергенам по сравнению с детьми, имеющими нормальный ИМТ, тогда как у детей 1-й и 2-й групп по сравнению с детьми 3-й группы в 2,05 ($p > 0,05$) и 3,1 ($p < 0,05$) раза чаще соответственно регистрируется сочетанный тип гиперчувствительности.

Гипотетически можно предположить, что имеющаяся при избытке жировой массы тела гиперпродукция адипоцитами провоспалительных адипокинов и цитокинов (провоспалительный статус) компенсаторно снижает возможности организма к поливалентной/сочетанной сенсибилизации при аллергических заболеваниях.

Известно, что при моновалентной сенсибилизации проведение аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) аллергического ринита у детей является более эффективным методом лечения, чем у детей с поливалентной сенсибилизацией. При этом АСИТ предотвращает развитие множественной аллергии (когда несколько аллергенов разных групп вызывают симптомы) и снижает риск формирования бронхиальной астмы у пациентов с аллергическим ринитом [1]. Учитывая вышесказанное, детям с аллергическим ринитом и избыточной массой тела или ожирением в связи с высокой регистрацией у них моновалентного типа сенсибилизации АСИТ может быть терапией выбора.

Выявленная в исследовании тенденция к снижению IgG и IgM у детей с избыточной массой тела или ожирением (3-я группа) по сравнению с детьми 1-й и 2-й групп, очевидно, обусловлена сбоем в гуморальном звене иммунной системы ребенка с аллергическим ринитом на фоне избыточной продукции жировой тканью адипо- и цитокинов. Сдвиги в гуморальном звене иммунитета могут приводить к снижению резистентности к инфекционным заболеваниям у детей с аллергическим ринитом на фоне избыточной массы тела.

Заключение

Таким образом, особенностями сенсибилизации и гуморального статуса у детей с аллергическим ринитом и избыточной массой тела/ ожирением по сравнению с детьми других весовых категорий являются преобладание моновалентного типа сенсибилизации (у 60% детей) и снижение сывороточных иммуноглобулинов M и G. В комплексной терапии детей с аллергическим ринитом и избыточной массой тела/ожирением, очевидно, целесообразно использовать аллергенспецифическую иммунотерапию.

Литература (references)

1. Аллергический ринит у детей: клинические рекомендации (Союз педиатров России, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов). Москва, 2016. – 39 с. [*Allergicheskij rinit u detej: klinicheskie rekomendacii*. Allergic rhinitis in children: clinical recommendations (Union of pediatricians of Russia, Russian Association of allergists and clinical immunologists). – Moscow, 2016. – 39 p. (in Russian)]
2. Лысогора В.А., Гервазиева В.Б. Ожирение и аллергические заболевания у детей, проживающих в городе Ставрополе// Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2013. – Т.8, №1. – С. 6-9. [Lysogora V.A., Gervazieva V.B. // *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. Medical Bulletin of the North Caucasus. – 2013. – V8, N1. – P. 6-9. (in Russian)]
3. Appleton S.L., Adams R.J., Wilson D.H. et al. Central obesity is associated with nonatopic but not atopic asthma in a representative population sample // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2006. – V.118. – P. 1284-1291.
4. Ciprandi G., Pistorio A., Tosca M. et al. Body mass index, respiratory function and bronchial hyperreactivity in allergic rhinitis and asthma // *Resort Medicine*. – 2009. – V.103. – P. 289-295.
5. Jarvis D., Chinn S., Potts J., Burney P. Association of body mass index with respiratory symptoms and atopy: results from the European Community Respiratory Health Survey // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2002. – V.32, N6. – P. 831-837.
6. Jensen M.E., Woocf L.G., Gibson P.G. Obesity and childhood asthma – mechanisms and manifestations // *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. – 2012. – V.12. – P.186-192.
7. Leung T.F., Kong I.H., Chan I.H. et al. Association between obesity and atopy in Chinese schoolchildren // *International Archives of Allergy and Immunology*. – 2009. – V.149, N2. – P. 133-140.
8. Lucas J.A., Moonie S., Olsen-Wilson K. et al. Astma, allergy and obesity: examining the relationship among Nevada children // *Journal of Asthma*. – 2017. – V.54, N6. – P. 594-599.
9. Okabe Y., Itazawa T., Adachi Y. et al. Association of overweight with asthma symptoms in Japanese school children // *Pediatrics International*. – 2011. – V.53, N2. – P. 192-198.
10. Rochat M.K., Illi S., Ege M.J. et al. Allergic rhinitis as a predictor for wheezing onset in school-aged children // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2010. – V.126, N6. – P. 1170-1175.
11. Schaffler A., Scholmerich J., Salzberger B. Adipose tissue as an immunological organ: Toll-like receptors, C1g/TNFs and CTRPs // *TRENDS in Immunology*. – 2007. – V.28, N9. – P. 393-399.
12. Scheinmann P., Pham Thi N., Karila C., de Blic J. Allergic march in children, from rhinitis to asthma: management, indication of immunotherapy // *Archives of Pediatrics*. – 2012. – V.19, N3. – P. 330-345.
13. Sybilski Adam J., Raciborski Filip, Tomaszewska Aneta et al. Obesity-a risk factor for asthma, but not for atopic dermatitis, allergic rhinitis and sensitization // *Public Health Nutrition*. – 2015. – V.18, N3. – P. 530-536.
14. Visness C.M., London S.J., Daniels J.L. et al. Association of Childhood Obesity with Atopic and Non-Atopic Asthma: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2006 // *Journal of Asthma*. – 2010. – V.47, N7. – P. 822-829.
15. Visness C.M., London S.J., Daniels J.L. et al. Association of obesity with IgE levels and allergy symptoms in children and adolescents: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006 // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2009. – V.123. – P. 1163-1169.
16. Yu S., Kim H.B., Lee S.Y. et al. The link between obesity and the prevalence of allergic disease, atopy and bronchial hyperresponsiveness in Korean adolescents // *International Archives of Allergy and Immunology*. – 2011. – V.154, N1. – P. 42-48.

Информация об авторах

Королева Анна Евгеньевна – очный аспирант кафедры детских болезней лечебного и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: anna.ochkurenko@gmail.com

Бекезин Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней лечебного и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: smolenskbvv@yandex.ru

Мешкова Раиса Яковлевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: meshkova.raisa@yandex.ru

Волкова Елена Владимировна – заведующая отделением иммунологии и аллергологии ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска. E-mail: Smolensk1KB@yandex.ru

Сазоненкова Лидия Владимировна – врач-аллерголог-иммунолог отделения иммунологии и аллергологии ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска. E-mail: Smolensk1KB@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 613.955

14.01.08 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.1.17

СПЕЦИФИКА ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ 7-10 ЛЕТНЕГО ВОЗРАСТА С ДИСЛЕКСИЕЙ, ВОСПИТЫВАЮЩИХСЯ В УЧРЕЖДЕНИЯХ СОЦИАЛЬНОЙ СФЕРЫ ДЛЯ НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНИХ**© Свобода П.Н., Шестакова В.Н., Сосин Д.В., Боровкова В.Н., Бурлакова П.В., Васильцова А.А., Воскресенская О.Н.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Изучить состояние здоровья детей 7-10 летнего возраста с дислексией, воспитывающихся в учреждениях социальной сферы для несовершеннолетних.

Методика. С 2015 г. проводилось исследование, объектом которого являлись дети 7-10 летнего возраста, проживающие в учреждениях социальной сферы для несовершеннолетних. Первоначально было осмотрено 300 детей, из них выделены 50 детей, с дефектами речи. 20 детей с дислексией и 30 детей без дислексии. Сбор материала проводился путём выкопировки первичной информации из истории развития ребенка (ф. 112/у), карт логопеда и дефектолога, результатов анкетирования педагогов, воспитателей, заключений психолога.

Результаты. Была выявлена зависимость между общим состоянием здоровья детей и наличием дислексии. Дети с нарушениями речи достоверно чаще имеют хронические заболевания и реже функциональные, что выражается в различном распределении детей по группам здоровья, и, следовательно, более частой заболеваемостью детей с дислексией по сравнению с детьми, не имеющими данные нарушения. Для детей с дислексией характерно поражение ЦНС, что проявляется, в частности, определенными проблемами со стороны психоэмоциональной сферы.

Заключение. Здоровье детей с дислексией достоверно хуже, изменения его неравномерны, темп нарушений носит выраженный характер, хроническая патология формируется достоверно чаще и количество детей с функциональными нарушениями достоверно меньше. Важнейшей задачей является изучение развития ребенка на всех этапах онтогенеза, что может помочь конкретизировать причины нарушения, выделить главные клинические маркеры и факторы риска, способствующие его нарушению, обосновать группы риска и спрогнозировать возникновение того или иного состояния в критические периоды его жизни.

Ключевые слова: дети с дислексией, здоровье, воспитанники учреждений социальной сферы для несовершеннолетних

SPECIFICS OF THE HEALTH OF CHILDREN AGED 7-10 YEARS WITH DYSLEXIA BROUGHT UP IN SOCIAL INSTITUTIONS FOR MINORS**Svoboda P.N., Shestakova V.N., Sosin D.V., Borovkova V.N., Burlakova P.V., Vasiltsova A.A., Voskresenskaya O.N.***Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., Smolensk, 214019, Russia**Abstract*

Objective. To study the state of the health of children from the age of 7 years to 10 years with dyslexia who are brought up in social institutions for minors.

Methods. Since 2015, the study has been conducted, the object of the study were children of 7-10 years who live in social institutions for minors. Initially, 300 children were examined, including 50 children with speech defects. 20 children with dyslexia and 30 children without dyslexia. The reference source was collected by copying the primary information from the history of the child's development (f. 112/y), the cards of the speech therapist and defectologist, the results of the questionnaire of teachers, educators, and the conclusions of the psychologist.

Results. The relationship between the general state of children's health and the presence of dyslexia was revealed. Children with speech disorders significantly more often have chronic diseases and less often functional, which is reflected in different distribution of children in health groups, and a more frequent incidence of children with dyslexia compared to children without these disorders. Children with dyslexia are characterized by a lesion of the central nervous system, which is manifested by certain problems on the part of the psychoemotional sphere.

Conclusion. The health of children with dyslexia is significantly worse, its changes are uneven, the rate of violations is clear, chronic pathology is formed more often and the number of children with functional disorders is less. The most important task is to study the development of a child at all stages of ontogenesis, which can help to specify the causes of the disorder, identify the main clinical markers and risk factors that contribute to its violation, justify the risk groups and predict the occurrence of a particular condition in critical periods of life.

Keywords: children with dyslexia, health, pupils of social institutions for minors

Введение

Овладение речью – один из основных показателей интеллектуального развития ребенка и, в то же время, это индивидуальный процесс развития, зависящий от ряда индивидуальных факторов. Причинами нарушений развития речи могут быть как патология течения беременности и родов, так и действие генетических факторов, дефекты артикуляционного аппарата, общее отставание в психическом развитии, факторы социальной депривации (недостаточное и/или неправильное общение и воспитание). Трудности в освоении речи характерны и для детей с отставанием в физическом развитии, перенесших тяжелые инфекционные заболевания, а также ослабленных детей, получающие неполноценное питание.

В настоящее время ряд исследователей уделяют особое влияние наследственным факторам в формировании речевых способностей и различных отклонений в развитии речи. Дислексия у детей характеризуется неспособностью достигать такого уровня развития чтения, письма и орфографии, соответствующего уровню умственных способностей, что приводит к определенным трудностям в обучении. Вследствие постоянных неудач в учебе, у ребенка формируются и постепенно закрепляются тревожность, неуверенность, заниженная самооценка. Дети становятся агрессивными, замкнутыми. Кроме того, при неправильном подходе к проблеме ребенка педагогов, обвиняющих ребенка в лени и непослушании, у него возникают депрессивные и невротические состояния.

Дети нарушениями речи, в частности, с дислексией требуют особого внимания со стороны, как педагогического персонала социальных учреждений, так и медицинских работников, врачей, работающих с воспитанниками данных организаций. Необходимо тщательно обследовать их, уделять больше времени для осмотра таких детей узкими специалистами для своевременного выявления тех или иных проблем.

Цель работы состоит в изучении состояния здоровья детей 7-10 летнего возраста с дислексией, воспитывающихся в учреждениях социальной сферы для несовершеннолетних для тактического подхода по оказанию помощи таким детям в поликлинических условиях и общеобразовательных организациях.

Методика

Исследование проводилось с 2015 г. Объектом являлись дети 7-10 летнего возраста, проживающие в учреждениях социальной сферы для несовершеннолетних. Первоначально было осмотрено 300 детей, из них выделены 50 детей, с дефектами речи. 20 детей с дислексией (составили основную группу наблюдения) и 30 детей без дислексии (группа сравнения – дети, имевшие нарушения звукопроизношения при нормальном слухе, зрении, интеллекте и сохранной иннервации артикуляционного аппарата, при отсутствии недоразвития речевого аппарата). Сбор материала проводился путём выкопировки первичной информации из истории развития ребенка (ф. 112/у), карт логопеда и дефектолога, результатов анкетирования педагогов, воспитателей, заключений психолога. Клиническая оценка состояния здоровья осуществлялась в соответствии с методическими рекомендациями, разработанными в НИИ гигиены детей и подростков.

Распределение детей по группам здоровья осуществлялось согласно приказам МЗ РФ №621 от 30.12.2003 г. и №514н от 10.08.2017г. Наблюдения фиксировались исследователями в ходе учебных занятий. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью стандартного пакета программ с использованием параметрических и непараметрических критериев по χ^2 -критерию Пирсона с поправкой Йетса, при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ состояния здоровья детей с дислексией и без дислексии показал, что пациенты основной группы наблюдения на 52,7% чаще состояли на диспансерном учете по III (60,0%) и IV (15,0%) группам здоровья, чем дети группы сравнения (26,7% и 6,7% соответственно, $p=0,08$). В то время как дети группы сравнения в 2,7 раза чаще состояли на учете по II группе здоровья (66,7%), чем дети из основной группы наблюдения (25,0%, $p=0,08$). Следовательно, дети с дислексией в 2,4 раза чаще имели хронические заболевания (75,0%) и реже функциональные нарушения (25,0%, $p=0,04$), что важно учитывать при разработке программ по лечебно-оздоровительным, профилактическим мероприятиям и диспансерному наблюдению (табл. 1). В то время как дети из группы сравнения 2,6 раза чаще имели функциональные нарушения и в 2,3 раза реже хронические заболевания, чем дети из основной группы наблюдения ($p=0,08$).

Таблица 1. Показатели состояния здоровья детей в возрасте 7-10 лет с дислексией, воспитывающихся в учреждениях социальной сферы для несовершеннолетних

Параметры	Группы наблюдения				χ^2 -критерий Пирсона с поправкой Йетса,	
	основная группа (n = 20)		группа сравнения (n = 30)			
	Абс	%	Абс	%	p	χ^2
Дети на первом этапе наблюдения в возрасте 7-10 лет						
Группы здоровья						
I группа здоровья	0	0	0	0	0	0
II группа здоровья	5	25,0±19,4	20	60,0±18,3	p=0,08	$\chi^2=8,33$
III группа здоровья	12	60,0±21,9	8	26,7±16,1	p=0,23	$\chi^2=5,56$
IV - V группы здоровья	3	15,0±16,0	2	6,7±9,1	p=0,92	$\chi^2=0,96$
Частота ОРВИ						
До 4 раз в год,	7	35,0±21,7	25	83,3±13,6*	p=0,02	$\chi^2=12,7$
-до 7 и более	13	65,0±21,7	5	16,7±13,6*	p=0,02	$\chi^2=12,7$
Резистентность						
-низкая	15	75,0±19,4	10	33,3±17,2	p=0,08	$\chi^2=8,33$
Перенесенные инфекционные заболевания						
Да	17	85,0±16,0	10	33,3±17,2*	p=0,01	$\chi^2=12,9$
Течение периода адаптации±						
- не удовлетворительное	12	90,0±13,4	12	40,0±17,9*	p=0,01	$\chi^2=12,5$
Число пораженных систем						
- одна	0	0	5	16,7±13,6	p=0,43	$\chi^2=3,77$
- две	3	15,0±16,0	15	50,0±18,3*	p=0,02	$\chi^2=11,4$
- три и более	17	85,0±16,0	10	33,3±17,2*	p=0,01	$\chi^2=12,9$
Хроническая патология						
- да	15	75,0±19,4	15	50,0±18,3	p=0,08	$\chi^2=8,33$
Функциональные нарушения						
- есть	5	25,0±19,4	15	50,0±18,3	p=0,08	$\chi^2=8,33$

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

У детей из основной группы наблюдения на 51,7% чаще возникали сочетанные поражения трех и более систем (85,0%), что достоверно чаще, чем в группе сравнения ($p=0,01$). Доказано, что дети

из основной группы наблюдения в 2,25 раз чаще болели острыми вирусными инфекциями (75,0%, $p=0,04$) и инфекционными заболеваниями (85,0%, $p=0,01$), чем дети группы сравнения. Дети из группы сравнения в 1,6 раза чаще адаптировались к детскому коллективу, чем дети из основной группы наблюдения.

Доказано, что у всех детей с дислексией проявлялась агрессивность (100,0%, $p=0,08$). Они создавали конфликтные ситуации (100,0%, $p=0,04$), имели вредные привычки (100%, $p=0,01$) и отклонения в поведении (100,0%, $p=0,01$). В то время как дети из группы сравнения на 33,3%, 50,0%, 60,0%, 66,7% реже имели нарушения психоэмоциональной сферы.

У детей основной группы наблюдения ведущими заболеваниями являлись поражения центральной нервной системы и органов пищеварения (100,0%). Второе место занимала патология сердечно – сосудистой (90,0%) системы и врожденные пороки развития (90,0%). На третьем и четвертом месте размещались нарушения костно-мышечной (85,0%) системы и органа зрения (75,0%). Пятое, шестое, седьмое, восьмое место занимали заболевания органов кровотока (50,0%), ЛОР органов (40,0%), органов дыхания (35,0%), мочеполовой (25,0%) и эндокринной (25,0%) систем (табл. 2).

Таблица 2. Структура соматической патологии у детей 7-10 лет с дислексией, воспитывающихся в учреждениях социальной сферы для несовершеннолетних

Параметры	Группы наблюдения				χ^2 -критерий Пирсона с поправкой Йетса,	
	основная группа (n = 20)		группа сравнения (n = 30)			
	Дети на первом этапе наблюдения в возрасте 7-10 лет					
	Аbc	%	Аbc	%	P	χ^2
Структура соматической патологии						
- болезни нервной системы,	20	100,0±0,0	25	83,3±13,6	$p=0,45$	$\chi^2=3,704$
- болезни крови,	10	50,0±22,4	8	26,7±16,1	$p=0,56$	$\chi^2=2,833$
-болезни органов пищеварения,	20	100,0±21,3	20	66,7±17,2	$p=0,08$	$\chi^2=8,333$
-болезни системы кровообращения,	18	90,0±13,4	17	56,7±18,1	$p=0,56$	$\chi^2=3,122$
-болезни костно-мышечной системы	17	85,0±16,0	20	66,7±17,2	$p=0,72$	$\chi^2=2,093$
-болезни эндокринной системы и расстройств питания,	5	25,0±19,4	5	16,7±13,6	$p=0,98$	$\chi^2=0,525$
-болезни мочеполовой системы,	5	25,0±19,4	3	10,0±11,0	$p=0,73$	$\chi^2=2,033$
-болезни органов дыхания,	6	30,0±20,5	6	20,0±14,6	$p=0,95$	$\chi^2=0,653$
- болезни уха и сосцевидного отростка,	8	40,0±21,9	9	30,0±16,7	$p=0,97$	$\chi^2=0,535$
-болезни органов зрения	15	75,0±19,4	15	50,0±18,3	$p=0,54$	$\chi^2=3,124$
-инфицированность микобактериями туберкулеза	20	100,0±0,0	18	60,0±17,9*	$p=0,03$	$\chi^2=10,53$
-врожденные пороки развития	17	85,0±16,0	10	33,3±17,2*	$p=0,01$	$\chi^2=12,91$

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

В группе сравнения, как и в основной группе наблюдения, на первом месте располагались поражения центральной нервной (83,3%), но частота их встречаемости оказалась на 16,7% меньше, чем в основной группе наблюдения ($p=0,45$). Вторую позицию занимали заболевания костно-мышечной системы и органов пищеварения, частота встречаемости их на 33,3% ниже, чем в основной группе ($p=0,08$). На третьем и четвертом местах размещалась патология сердечно – сосудистой (56,7%) системы, заболевания органа зрения (50,0%), кровотока (50,0%) и врожденные пороки развития (53,3%), но достоверных различий не установлено. Седьмое, восьмое и девятое место занимали заболевания ЛОР органов (30,0%), органов дыхания (20,0%), эндокринной (16,7%) и мочеполовой (10,0%) систем (табл. 2).

Следовательно, здоровье детей с дислексией достоверно хуже, изменения его носят неравномерный характер, темп нарушения более выражен, хроническая патология формируется

достоверно чаще и количество детей с функциональными нарушениями достоверно меньше. Эти дети уже на начальном этапе обучения имеют сочетания 3 и более заболеваний.

Очень важной задачей является изучение развития ребенка на всех этапах онтогенеза, решение которой поможет детализировать причины нарушения, выделить ведущие клинические маркеры и факторы риска, способствующие его нарушению, обосновать группы риска и спрогнозировать возникновение того или иного состояния в критические периоды его жизни. Учитывая частоту и структуру неврологической патологии на протяжении всего периода обучения в начальной школе, дети с дефектами речи, особенно с дислексией, нуждаются в совместном диспансерном наблюдении неврологом, участковым педиатром, логопедом, дефектологом, психологом и психиатром, специалистами по лучевой и ультразвуковой диагностике. Кроме того, учитывая сочетанное поражение соматической патологии, таким детям необходим еще контроль со стороны ортопедической, кардиологической, генетической, отоларингологической, фтизиопульмонологической служб.

Выводы

1. Дети с дислексией чаще имеют хронические сочетанные заболевания, чем дети, имевшие нарушения звукопроизношения при нормальном слухе, зрении, интеллекте и сохранной иннервации артикуляционного аппарата, при отсутствии недоразвития речевого аппарата.
2. В структуре у детей с дефектами речи чаще преобладают болезни центральной нервной, костно-мышечной и сердечно-сосудистой систем, органа зрения и слуха, с наибольшей частотой у детей с дислексией.
3. Дети с дефектами речевого развития, особенно с дислексией, требуют активных профилактических и реабилитационных мероприятий с участием междисциплинарной бригады специалистов, включающей педиатра, невролога, логопеда, дефектолога, отоларинголога, офтальмолога, сурдолога, психолога, ортопеда, генетика и специалистов по лучевой диагностике с обязательной разработкой индивидуальных программ наблюдения в условиях амбулаторно-поликлинического звена, общеобразовательной организации, социальном учреждении для несовершеннолетних детей, медико-психолого-педагогическом центре и центре здоровья.

Литература (references)

1. Волкова О.С., Чижова Ж.Г., Терещенко Е.И., Доскин В.А. Возрастная динамика формирования речи и факторы, влияющие на возникновение дефектов речевого развития у младших школьников // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2005. – №4. – С. 136-139. [Volkova O.S., Chizhova J.G., Tereshchenko E.I., Doskin V.A. *Vestnik Smolenskoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk Medical Academy. – 2005. – N4. – P. 136-139. (in Russian)]
2. Волкова О.С., Доскин В.А., Шестакова В.Н. Характеристика семей детей, страдающих речевыми нарушениями // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2007. – №3. – С. 23-26. [Volkova O.S., Doskin V.A., Shestakova V.N. *Problemy social'noj gigieny, zdravooohraneniya i istorii mediciny*. Problems of social hygiene, health care and the history of medicine. – 2007. – N3. – P. 23-26. (in Russian)]
3. Волкова О.С., Доскин В.А., В.Н. Шестакова и др. Роль социально-экологических факторов в нарушении адаптационных возможностей организма у детей, школьного возраста с речевыми нарушениями // Вестник Смоленской медицинской Академии. – 2007., №4. – С. 56-58. [Volkova O.S., Doskin V.A., V.N. Shestakova i dr. *Vestnik Smolenskoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk Medical Academy. – 2007, N4. – P. 56-58. (in Russian)]
4. Волкова О.С., Паневина И.А., Доскин В.А., Шестакова В.Н. Психоземональные особенности школьников с нарушениями речевого развития // Материалы I конгресса Российского общества школьной и университетской медицины и здоровья. Москва, 21-22 февраля 2008. – М.: Издатель НЦЗД РАМН. – 2008. – С. 41-42 [Volkova O.S., Panevina I.A., Doskin V.A., Shestakova V.N. *Materialy I kongressa Rossijskogo obshchestva shkol'noj i universitetskoj mediciny i zdorov'ya*. Moskva, 21-22 fevralya 2008.

- Materials of the 1st Congress of the Russian Society of School and University Medicine and Health. Moscow, February 21-22, 2008. – Moscow: INCZD RAMN. – 2008. – P. 41-42. (in Russian)]
5. Заваденко Н.Н. Нарушения формирования устной и письменной речи у детей и возможности их медикаментозной коррекции. Методическое пособие для врачей. – М. – 2003. – 63 с. [Zavadenko N.N. *Narusheniya formirovaniya ustnoj i pis'mennoj rechi u detej i vozmozhnosti ih medikamentoznoj korrekcii. Metodicheskoe posobie dlya vrachej*. Violations of the formation of oral and written speech in children and the possibility of their drug correction. Methodological guide for doctors. – Moscow. – 2003, 63 p. (in Russian)]
 6. Концептуальные взгляды на здоровья ребенка / Под ред. Шестаковой В.Н. – Смоленск. – 2003. – 591 с. [Konceptual'nye vzglyady na zdorov'ya rebenka. Conceptual views on child health / Ed. Shestakova V.N. – Smolensk. – 2003. – 591 p. (in Russian)]
 7. Кучма В.Р., Степанова М.И., Уланова М.А., Поленова М.А. Сохранение здоровья школьников путем оптимизации их обучения // Российский педиатрический журнал. – 2011. – №4 – С. 42-45. [Kuchma V.R., Stepanova M.I., Ulanova M.A., Polenova M.A. *Rossijskij pediatričeskij žurnal*. Russian Pediatric Journal. – 2011. – N4. – P. 42-45. (in Russian)]
 8. Логопедия. Теория и практика // Под ред. Филичевой Т.Б. – М.: Эксмо, 2017. – 608 с. [Logopediya. Teoriya i praktika. Speech therapy. Theory and practice / Ed. Filicheva T.B. – Moscow: Eksmo, 2017. – 608 p. (in Russian)]
 9. Морфофункциональные особенности детей младшего школьного возраста, пути сохранения и укрепления их здоровья. Книга II // Под ред. Чижова Ж.Г., Лукина Г.П., Шестакова В.Н., Молотков О.В. Смоленск: Универсум, 2011. – 284 с. [Morfofunkcional'nye osobennosti detej mladšhego shkol'nogo vozrasta, puti sohraneniya i ukrepleniya ih zdorov'ya. Kniga II. Morphofunctional features of primary school children, ways to preserve and strengthen their health. Book II / Ed. Chizhov G.G., Lukin G.P., Shestakova V.N., Molotkov O.V. – Smolensk: Universum, 2011. – 284 p. (in Russian)]
 10. Морфофункциональные особенности развития детей подросткового возраста: проблемы, перспективы и пути их решения. Книга III, Часть 1 / Под ред. В.Н. Шестаковой, Ж.Г. Марченковой Ю.В., Чижовой, Д.В. Сосина, Н.В. Давыдовой. – Смоленск: Универсум, 2020. – 513 с. [Morfofunkcional'nye osobennosti razvitiya detej podrostkovogo vozrasta: problemy, perspektivy i puti ih resheniya. Kniga III, Chast' 1. Morphofunctional features of the development of adolescent children: problems, prospects and solutions. Book III, Part 1 / Ed. V.N. Shestakova, G.G. Marchenkova U.V., Chizhova, D.V. Sosin, N.V. Davydova. – Smolensk: Universum, 2020. – 513 p. (in Russian)]
 11. Морфофункциональные особенности развития детей подросткового возраста: проблемы, перспективы и пути их решения. Книга III, Часть 2 / Под ред. В.Н. Шестаковой, Ж.Г. Марченковой Ю.В., Чижовой, Д.В. Сосина, Н.В. Давыдовой. – Смоленск: Универсум, 2020. – 344 с. [Morfofunkcional'nye osobennosti razvitiya detej podrostkovogo vozrasta: problemy, perspektivy i puti ih resheniya. Kniga III, Chast' 2. Morphofunctional features of the development of adolescent children: problems, prospects and solutions. Book III, Part 2 / Ed. V.N. Shestakova, G.G. Marchenkova YU.V., Chizhova, D.V. Sosin, N.V. Davydova. – Smolensk: Universum, 2020. – 344 p. (in Russian)]
 12. Соловьев В.Н. Педагогическая адаптация и здоровьесберегающие технологии управления учебным процессом // Фундаментальные исследования. – 2008. – №5. – С. 117-122. [Solov'ev V.N. *Fundamental'nye issledovaniya*. Basic research. – 2008. – N5. – P. 117-122. (in Russian)]
 13. Особенности развития детей на всех этапах онтогенеза и современные подходы к оказанию помощи детям с речевыми нарушениями / Под ред. В.Н. Шестаковой, С.Р. Коновой, Ж.Г. Чижовой, Д.В. Сосина, Н.В. Давыдовой, Л.Г. Козиевой. – Смоленск: Универсум, 2018. – 427 с. [Osobennosti razvitiya detej na vsekh etapah ontogeneza i sovremennye podhody k okazaniyu pomoshchi detyam s rechevymi narusheniyami. Features of the development of children at all stages of ontogenesis and modern approaches to helping children with speech disorders / Ed. V.N. Shestakova, S.R. Konova, G.G. Chizhova, D.V. Sosin, N.V. Davydova, L.G. Kozieva. – Smolensk, Universum, 2018. – 427 p. (in Russian)]
 14. Шестакова В.Н. Развитие речи ребенка и факторы ее обуславливающие // Сборник научных и методических статей. Коррекционно-развивающая работа с детьми, имеющими ограниченные возможности здоровья. – Смоленск: Универсум. – 2014. – С. 7-57 [Shestakova V.N. *Sbornik nauchnyh i metodicheskikh statej. Korrekcionno-razvivayushchaya rabota s det'mi, imeyushchimi ogranichenные возможности здоровья*. Collection of scientific and methodological articles. Correctional and developmental work with children with disabilities. – Smolensk: Universum, 2014. – P. 7-57. (in Russian)]
 15. Grigorenko E.L. Development Dyslexia : an update on genes, brains and environments // Journal of Child Psychology Psychiatry – 2001. – V.42 – P. 91-93.
 16. Galaburda A.M., LoTurco J., Ramus F., Fitch R.H., Rosen G.D. From genes to behavior in developmental dyslexia // Nature Neuroscience. – 2006. – V.9. – P. 1213-1217.

Информация об авторах

Свобода Павел Николаевич – аспирант кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: doctoneo@mail.ru

Бурлакова Полина Викторовна – студентка педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Burlakovapolya@mail.ru

Васильцова Анна Александровна – студентка педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vasiltsovaanna13@mail.ru

Боровкова Виктория Николаевна – участковый врач-педиатр ОГБУЗ ДКБ поликлиника №1. E-mail: bog.vika2016@yandex.ru

Шестакова Вера Николаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленского государственного медицинского университета» Минздрава России. E-mail: rtshouse@mail.ru

Сосин Денис Владимирович – доктор медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: pediatsigma@mail.ru

Воскресенская Ольга Николаевна – студентка педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный мед

ицинский университет» Минздрава России. E-mail: smirnov.olg88@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 613.955

14.01.08 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.1.18

ОСОБЕННОСТИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА У ДЕВОЧЕК ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА, ВОСПИТЫВАЮЩИХСЯ В УЧРЕЖДЕНИЯХ СОЦИАЛЬНОЙ СФЕРЫ ДЛЯ НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНИХ**© Боровых М.В., Шестакова В.Н., Сосин Д.В., Боровкова В.Н., Свобода П.Н., Васильцова А.А., Воскресенская О.Н.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Изучение частоты встречаемости нарушений менструального цикла у девочек, воспитывающихся в учреждениях социальной сферы для несовершеннолетних.

Методика. В исследовании участвовало 100 девочек, 50 из них составили девочки, воспитывающиеся в благополучных семьях, остальные 50 – девушки, воспитывающиеся в учреждениях социальной сферы для несовершеннолетних. Степень полового созревания оценивалась по комплексному развитию оволосения подмышечных впадин (Ах) и лобка (Р), развитию молочной железы (Ма), а также по возрасту становления менструации (Ме). При оценке состояния менструальной функции учитывались: возраст менархе, длительность установления менструального цикла, длительность менструации, вариации продолжительности менструального цикла, наличие признаков альгодисменореи. Использовались заключения ультразвукового исследования органов малого таза и молочных желез.

Результаты. В группе девочек, воспитывающихся в учреждениях социальной сферы, наблюдается достоверное увеличение времени становления регулярного менструального цикла, отмечаются болезненные менструации, а также определённые особенности в изменении длительности течения и объема менструального цикла. Несмотря на то, что у большинства респонденток размеры таза находятся в пределах нормальных значений, было выявлено, что четверть исследуемых девочек, воспитывающиеся в учреждениях социальной сферы имеют анатомически узкий таз 3 степени. Параметры матки и яичников во всех группах наблюдения укладывались в средние статистические значения по РФ. От года к году их значения возрастали, что отражало морфофункциональные особенности организма ребенка по мере взросления. Проведенное эхографическое исследование молочных желез, визуальное и мануальное обследование не выявило грубых органических поражений.

Заключение. У девочек, воспитывающиеся в учреждениях социальной сферы для несовершеннолетних, медленнее формируется менструальный цикл, возникают его нарушения, а также чаще диагностируются различные аномалии развития, что необходимо учитывать при диспансерном осмотре и динамическом наблюдении.

Ключевые слова: девочки подросткового возраста, воспитанницы учреждений социальной сферы, благополучная семья, нарушение менструального цикла

FEATURES OF THE MENSTRUAL CYCLE IN ADOLESCENT GIRLS BROUGHT UP IN SOCIAL INSTITUTIONS FOR MINORS**Borovykh M.V., Shestakova V.N., Sosin D.V., Borovkova V.N., Svoboda P.N., Vasil'tsova A.A., Voskresenskaya O.N.***Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., Smolensk, 214019, Russia**Abstract*

Objective. To study the frequency of menstrual cycle disorders among the girls who are brought up in social institutions for minors.

Methods. The study involved 100 girls, 50 of them were girls who were brought up in well-off families, the others 50 were girls who were brought up in social institutions for minors. The degree of puberty was assessed by the complex development of underarm hair (Ax) and pubic hair (P), breast development (Ma), and the age of menstruation (Me). In the assessment of menstrual function, the following factors were taken into account: age of menarche, duration of the establishment of the menstrual cycle, duration

of menstruation, the variation of the length of the menstrual cycle, the presence of signs of algodismenorea. Conclusions of ultrasound examination of the pelvic organs and mammary glands were used.

Results. In the group of girls who are brought up in the social sphere, there is a significant increase in the time of the formation of a regular menstrual cycle, painful menstruation is noted, as well as certain features in the change in the duration of the course and volume of the menstrual cycle. Despite the fact that the majority of the respondents have the size of the pelvis within normal values, it was found that a quarter of the studied girls who are brought up in social institutions have an anatomically narrow pelvis of the 3rd degree. The parameters of the uterus and ovaries in all observation groups were within the average statistical values for the Russian Federation. From year to year, their values increased, which reflected the morphofunctional features of the child's body as it grew older. The echographic examination of the mammary glands, visual and manual examination did not reveal any gross organic lesions.

Conclusion. Among the girls who are brought up in institutions of the social sphere for minors, the menstrual cycle is formed more slowly, its violations occur, and also various developmental anomalies are more often diagnosed, which must be taken into account during the dispensary examination and dynamic observation.

Keywords: adolescent girls, pupils of social institutions, well-off family, menstrual cycle disorders

Введение

В возникновении нарушений менструального цикла у девочек-подростков принимает участие несколько факторов, ведущим и из которых являются нарушения регуляции овариально-менструального цикла на уровне гипоталамо-гипофизарной системы в сочетании с особенностями психосоматического статуса. Нарушения регуляции возможны вследствие влияния соматических латентных и клинически значимых заболеваний, алиментарной недостаточности, которые, возможно, берут свое начало с антенатального периода развития в виде осложнений беременности матери, особенностей вскармливания и питания на протяжении всего периода жизни. Учитывая социальный статус семей, откуда дети могут поступить в социальные учреждения, можно предположить, что девочки, находящиеся в данные учреждения, вероятнее всего, были подвержены более частому воздействию данных факторов, чем дети из благополучно семей, что впоследствии и привело к определённым отклонениям со стороны как эндокринной, так и репродуктивной системы.

Ранняя диагностика и грамотная полисистемная коррекция возникающих нарушений менструального цикла позволяет предотвратить последующие проблемы, связанные как с соматическим, так и репродуктивным здоровьем.

Цель работы – изучение частоты встречаемости нарушений менструального цикла у девочек, воспитывающихся в учреждениях социальной сферы для несовершеннолетних.

Методика

В исследовательской работе постоянно участвовало 100 девочек подросткового возраста. Из них 50 девочек вошли в основную группу наблюдения, так как проживали в учреждениях социальной сферы для несовершеннолетних. Группу сравнения составили девочки аналогичного возраста, воспитывающиеся в благополучных семьях (n=50). Оценка репродуктивного здоровья и полового поведения девочек, проводилась совместно с гинекологами. Для этого оценивались степень полового созревания по Максимовой Т.М. и др. (1990) и состояние менструальной функции. Степень полового созревания оценивалась по комплексному развитию оволосения подмышечных впадин (Ах) и лобка (Р), развитию молочной железы (Ма), а также по возрасту становления менструации (Ме). При оценке состояния менструальной функции учитывались: возраст менархе, длительность установления менструального цикла, длительность менструации, вариации продолжительности менструального цикла, наличие признаков альгодисменореи. Использовались заключения ультразвукового исследования органов малого таза и молочных желез.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерной программы StatSoft «Statistica 10.0» и с Microsoft Excel использованием параметрических и непараметрических критериев вариационной статистики. Доверительные интервалы для средних

величин вычисляли с заданным уровнем достоверности 0,95. Использовались методы оценки достоверности различий, t-критерий Стьюдента; коэффициенты сопряженности Пирсона, Фишера; для результатов, в основе которых лежит качественная оценка, выраженная в баллах – коэффициент ранговой корреляции Спирмена; для результатов, которые не поддаются непосредственному измерению и выражают альтернативу – коэффициент сопряженности. Также статистическая гипотеза в отношении сравниваемых долей проверялась при помощи точного критерия Фишера автоматизированного в пакете NCSS.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенный анализ результатов процесса становления менструального цикла, который, согласно литературным источникам, рассматривается в качестве индикатора биологического потенциала репродуктивного здоровья (Куинджи Н.Н., 2012), показал, что по мере взросления девочек происходит естественный процесс увеличения у них менструального возраста (табл. 1).

Таблица 1. Сравнительная характеристика менструальной функции у девочек с учетом возраста

Показатели	Девочки из учреждений социальной сферы (n=50)		Девочки из благополучных семей (n=50)		χ^2 -критерий Пирсона с поправкой Йетса		Все девочки (n=100)	
	Абс	%	абс.	%	P	χ^2	абс.	%
Возраст менархе								
до 12 лет	0	0	0	0	0	0	0	0
До 13 лет	10	20,0±11,3	0	0	p =0,03	$\chi^2=11,74$	10	10,0±6,0
До 14 лет	20	40,0±13,9	6	12,0±9,2*	p =0,02	$\chi^2=12,13$	26	26,0±8,8
До 15 лет	15	30,0±13,0	37	74,0±12,4*	p =0,01	$\chi^2=12,44$	52	52,0±10,0
До 16 лет	5	10,0±8,5	7	14,0±9,8	p =0,76	$\chi^2=0,365$	12	12,0±6,5
Старше 15 лет	0	0	0	0	0	0	0	0
Становление менструации (регулярность)								
Установился	25	50,0±14,1	40	80,0±11,3*	p =0,04	$\chi^2=11,42$	65	65,0±9,5
Не установился	25	50,0±14,1	10	20,0±11,3*	p =0,04	$\chi^2=2,445$	35	35,0±9,5
Длительность менструации								
3-6 дней	32	64,0±13,6	46	92,0±7,7*	p =0,02	$\chi^2=11,44$	78	78,0±8,3
1-2 дня	6	12,0±9,6	3	6,0±6,7	p =0,07	$\chi^2=2,445$	9	9,0±5,7
Более 7 дней	12	24,0±12,7	1	2,0±4,0*	p =0,03	$\chi^2=10,74$	13	13,0±6,7
Количество теряемой крови								
умеренное	29	58,0±14,0	43	86,0±9,8*	p =0,05	$\chi^2=9,753$	72	69,0±9,0
Обильное	12	24,0±12,1	1	6,0±6,7*	p =0,03	$\chi^2=10,44$	13	13,0±6,7
Скудное	9	18,0±10,9	6	12,0±9,2	p =0,13	$\chi^2=7,114$	15	13,0±7,1
Длительность цикла								
21-35 дней	28	56,0±14,0	41	82,0±10,9*	p =0,04	$\chi^2=10,18$	69	69,0±9,2
Менее 21 дня	9	18,0±10,9	3	6,0±6,7	p =0,26	$\chi^2=2,377$	12	12,0±6,5
Более 35 дней	13	26,0±12,9	2	4,0±5,8*	p =0,05	$\chi^2=9,735$	15	15,0±7,1
Болезненность менструаций								
Нет	11	22,0±11,7	39	82,0±10,9*	p =0,00	$\chi^2=31,95$	50	52,0±10,0
Умеренная	25	50,0±14,1	9	18,0±10,9*	p =0,02	$\chi^2=11,44$	34	34,0±9,4
Болезненная	14	28,0±12,7	2	4,0±5,8	p =0,03	$\chi^2=10,71$	16	16,0±7,7
Резко болезненная	0	0	0	0	0	0	0	0

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

Средний возраст становления менструального цикла в группе девочек из благополучных семей составил 12 лет 8 месяцев, а в группе девочек из учреждений социальной сферы для несовершеннолетних на год позже (13 лет 8 месяцев). До 13 летнего возраста только 20,0% школьниц из основной группы наблюдения имели менструальный возраст 1 год, а у остальных девочек его еще не регистрировалось. Начиная с 13 до 15 лет, нарастало численность менструирующих девочек. К 16 годам все девочки имели менструальный возраст от двух и более лет, но 12,0% респонденток начали менструировать после 14 летнего возраста, достоверных

различий в группах не выявлено. Отклонения в формировании регулярного менструального цикла зафиксировано у половины девочек основной группы, что достоверно больше, чем в группе сравнения (20,0%, $p=0,04$). В 3 раза чаще нерегулярный менструальный цикл наблюдался у девочек из основной группы (табл. 1). Увеличение продолжительности менструального цикла встречалось у 26,0% девочек из основной группы, что на 22,0% больше, а укорочение у 22,0%, что на 16,0% больше, чем в группе сравнения ($p=0,04$), такие проявления сохранялись до полного установления цикла в обеих группах наблюдения.

Увеличение длительности менструаций проявлялось у 14,0% девочек из основной группы, что на 12,0% больше, чем у девочек из группы сравнения ($p=0,03$), аналогичная ситуация прослеживалась и с укорочением ее длительности (12,0% и 6,0% соответственно, $p=0,76$), такие проявления сохранялись до выпуска из неполной средней школы. Болезненные менструации отмечали 28,0% девочек из основной группы и только у 4,0% девочек из группы сравнения ($p=0,03$). Они возникали с первых дней появления выделений и длились кратковременно. Резко болезненные менструации не зафиксированы ни у одной пациентки из обеих групп наблюдения. Обильные и скудные выделения теряемой крови достоверно чаще встречались у девочек из основной группы, умеренные у школьниц из группы сравнения ($p=0,02$), что свидетельствует о снижении репродуктивной функции. Необходимо отметить, что нарушения менструального цикла проявлялись преимущественно предменструальным синдромом у 58,0% девочек из основной группы, что в 2,4 раза чаще, чем в группе сравнения.

Размеры таза, у 22,0% девочек из основной группы и у 50,0% респонденток из благополучных семей, находились в пределах нормальных значений. Статистически значимых различий в распространенности анатомически узкого таза среди девочек из групп наблюдения не выявлено (52,0%). При этом у 25,0% девочек из основной группы и у 8,0% девочек из группы сравнения отмечался анатомически узкий таз третьей, у остальных девочек первой и второй степени ($p=0,05$).

УЗИ органов малого таза трансабдоминальным доступом позволило выявить кисты яичников у 16,0% девочек 13-15 летнего возраста и у 18,0% пациенток к 17 годам, проживающих в учреждениях социальной сферы и только у 4,0% девочек из благополучных семей. Параметры матки и яичников во всех группах наблюдения укладывались в средние статистические значения по РФ. От года к году их значения возрастали, что отражало морфофункциональные особенности организма ребенка по мере взросления. Проведенное эхографическое исследование молочных желез, визуальное и мануальное обследование не выявило грубых органических поражений. У большинства девочек во всех группах наблюдения начало увеличения молочных желез происходило в интервале от 9,5 лет до 13 лет, от этого момента до первой менструации проходило около 3 лет. К 16 годам молочные железы у всех девочек достигали полной зрелости, половая формула представляла из себя – Ма3, Р3, Ах3, Ме3. Оволосение лобка появилось позднее на 10-12 месяцев после первых признаков роста молочных желез. Т.Б. Трубина (2006); М.Б. Красникова (2011) считают, что наблюдая за сроком начала развития молочных желез, можно получить достоверную информацию о половом развитии, его нарушениях и своевременно проводить коррекцию. Если по срокам начала маммогенеза судят о нарушении сроков начала полового развития, то структура молочной железы отражает нейроэндокринные нарушения вследствие единства этиопатогенетических механизмов, приводящих к изменениям молочных желез и гениталий, так как молочная железа и половые органы относятся к первому уровню организации репродуктивной системы как ткани-мишени.

Вывод

У девочек, воспитывающиеся в учреждениях социальной сферы для несовершеннолетних, медленнее формируется менструальный цикл, в 2,5 раза чаще возникают его нарушения, в 2 раза чаще диагностируются различные аномалии развития, чем у девочек, проживающих в благополучных семьях. Наиболее уязвимым является период с 13 до 16 лет, что необходимо учитывать при диспансерном осмотре и динамическом наблюдении.

Литература (references)

1. Баранов А.А., Шарков С.М., Язык С.П. Репродуктивное здоровье детей Российской Федерации: проблемы и пути их решения // Российский педиатрический журнал. –2010. – №1. – С. 4-7. [Baranov

- A.A. [Baranov A.A., Sharkov S.M., Yasyk S.P. *Rossijskij pediatricheskij zhurnal*. Russian Pediatric Journal. – 2010. – N1. – P. 4-7. (in Russian)]
2. Богданова Е.А. Организация медицинской помощи девочкам с гинекологической патологией // Российский педиатрический журнал. – 2002. – №4. – С. 4-6. [Bogdanova E.A. *Rossijskij pediatricheskij zhurnal*. Russian Pediatric Journal. – 2002. – N4. – P. 4-6. (in Russian)]
 3. Гуркин Ю.А., Сулопаров Л.А., Островская Е.А. Основы ювенильного акушерства. – СПб: Фолиант. – 2001. – 351с. [Gurkin U.A., Susloparov L.A., Ostrovskaya E.A. *Osnovy yuvenil'nogo akusherstva*. Fundamentals of juvenile obstetrics. – Saint-Petersburg: Foliant. – 2001. – 351 p. (in Russian)]
 4. Иргашева С.У. Факторы риска и прогнозирование задержки полового развития у девочек // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2008. – №1. – С. 29-33. [Irgasheva S.U. *Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov*. Reproductive health of children and adolescents. – 2008. – N1. – P. 29-33. (in Russian)]
 5. Коколина В.Ф. Состояние менструальной функции у девочек подростков // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – №3. – С. 19-23. [Irgasheva S.U. *Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov*. Reproductive health of children and adolescents. – 2008. – N1. – P. 29-33. (in Russian)]
 6. Кулаков В.И., Кузнецова М.Н., Мартыш Н.С. Ультразвуковая диагностика в гинекологии детского и подросткового возраста. – Нижний Новгород, 1997. – 109 с. [Kulakov V.I., Kuznecova M.N., Martysh N.S. *Ul'trazvukovaya diagnostika v ginekologii detskogo i podrostkovogo vozrasta*. Ultrasound diagnostics in pediatric and adolescent gynecology. – Nizhnij Novgorod, 1997. – 109 p. (in Russian)]
 7. Николаева Л.Б., Ушакова Г.А. Состояние соматического и репродуктивного здоровья девочек от первородящих матерей // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2009. – №4 – С. 39-49. [Nikolaeva L.B., Ushakova G.A. *Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov*. Reproductive health of children and adolescents. – 2009. – N4 – P. 39-49. (in Russian)]
 8. Семенова Л.Г., Манчук В.Т. К вопросу о нарушениях менструального цикла у девочек-подростков: частота встречаемости, структура, особенности течения // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – №4. – С. 61-62. [Semenova L.G., Manchuk V.T. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. Siberian Medical Journal – 2008. – N4. – P. 61-62. (in Russian)]
 9. Уварова Е.В. Тарусин Д.И. Пособие по обследованию состояния репродуктивной системы детей и подростков. – М.: Триада-Х, 2009. – 232 с. [Uvarova E.V. Tarusin D.I. *Posobie po obsledovaniyu sostoyaniya reproduktivnoj sistemy detej i podrostkov*. A guide for examining the state of the reproductive system of children and adolescents. – Moscow: Triada-H, 2009. – 232 p. (in Russian)]
 10. Уварова Е.В. Детская и подростковая гинекология. – М.: Изд-во Литерра, 2009. – 376 с. [Uvarova E.V. *Detskaya i podrostkovaya ginekologiya*. Pediatric and adolescent gynecology. – Moscow: Literra, 2009. – 376 p. (in Russian)]
 11. Bevan J.A., Maloney K.W., Hillery C.A. Bleeding disorders: a common cause of menorrhagia in adolescents // *Journal Pediatrics*. – 2001. – V.138, N6.– P. 865-870.
 12. Dormire S.L., Yarandi I.I. Predictors of risk for adolescent childbearing // *Applied Nursing Reseach*. – 2001. – N14(2) – P. 81-87.

Информация об авторах

Боровых Марина Владимировна – врач гинеколог-эндокринолог, ОГБУЗ ДКБ поликлиника №4. E-mail: rtshouse@mail.ru

Боровкова Виктория Николаевна – участковый врач-педиатр ОГБУЗ ДКБ поликлиника №1. E-mail: bor.vika2016@yandex.ru

Свобода Павел Николаевич – аспирант кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: doctormeo@mail.ru

Васильцова Анна Александровна – студентка педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vasiltsovaanna13@mail.ru

Шестакова Вера Николаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленского государственного медицинского университета» Минздрава России. E-mail: rtshouse@mail.ru

Сосин Денис Владимирович – доктор медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: pediatsrgma@mail.ru

Воскресенская Ольга Николаевна – студентка педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: smirnov.olg88@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.366-089.85-06

14.01.17 Хирургия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.1.19

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ РАНЕВЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОСТРОМ КАЛЬКУЛЕЗНОМ ХОЛЕЦИСТИТЕ И ИХ ЭФФЕКТИВНОСТЬ© Мусаев У.С.¹, Толоров Ж.Ж.¹, Айтикеев А.У.²¹Городская клиническая больница №1, Кыргызская Республика, Бишкек, 720054, ул. Ю. Фучика 15² Кыргызская Государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Кыргызская Республика, 720020, Бишкек, ул. Ахунбаева, 92 и Международная Школа Медицины, Международный Университет Кыргызстана, Кыргызская Республика, 720074, Бишкек, ул. 7 Апреля, 6*Резюме*

Цель. Оценить эффективность применения мер профилактики, включающих инфракрасное лазерное излучение области раны и внутривенного облучения крови.

Методика. Выделены две группы больных, первая – контрольная, пациенты получали антибиотики (гентамицин по 80 мг 2 раза в сутки или ампициллин по 1.0 г 4 раза внутримышечно) после операции на протяжении 4-5 суток (102). Вторая группа – основная, в которой выделены 2 группы: первая (94) – больные антибиотики получали по 1.0 внутривенно за 15-20 мин. до операции и 1.0 к концу операции, а в послеоперационном периоде – инфракрасное облучение послеоперационной раны аппаратом «Матрикс» с экспозицией 10 минут, на курс лечения 4-5 сеансов. Вторая основная (24) – пациенты этой группы, помимо антибиотиков до операции и к концу ее, получали внутривенное инфракрасное лазерное облучение крови с экспозицией 20 минут. Оценку течения раневого процесса осуществляли ультразвуковое исследование через 1,3 и 5-6 суток после операции – измеряли зону инфильтрации раны (в см).

Результаты. В контрольной группе раневые осложнения имели место у 16 пациентов (15,6%), у больных первой основной – у 8(8,5%), а у пациентов второй основной из 24 пациентов раневые осложнения выявлены у одного (4,2%). Анализ эхо морфометрии позволил установить динамику зоны инфильтрации раны при благополучном течении и при осложненном. Зоны инфильтрации максимально увеличивалась на 3 сутки после операции, а затем шло ее уменьшение.

Заключение. Применение инфракрасного излучения способствует благоприятному течению заживления ран, а применение эхо морфометрии раны позволяет определить воспаление в его начальной фазе и принять меры для предотвращения прогрессирования воспалительного процесса, морфометрия.

Ключевые слова: острый холецистит, меры профилактики, инфракрасное облучение, осложнения, эхо

PREVENTIONS OF WOUND COMPLICATIONS IN ACUTE GALLSTONE CHOLECYSTITIS AND THEIR EFFECTIVENESSMusaev U.S.¹, Tolorov J. Zh.¹, Aitikeev A.U.²¹City Clinical Hospital N1, 15, Yu. Fuchika St., 720054, Bishkek, Kyrgyz of Republic²Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaeva, 92, Akhunbaeva St., 720020, Bishkek, Kyrgyz Republic and International School of Medicine, International University of Kyrgyzstan, 6, April 7 St., 720074, Bishkek, Kyrgyz Republic*Abstract*

Objective. To assess the effectiveness of the use of preventive, including infrared laser radiation of the wound area and intravenous blood irradiation.

Methods. Two groups of patients were identified, the first one was a control group, and patients received antibiotics (gentamicin 80 mg 2 times a day or ampicillin 1.0 g. 4 times intramuscularly) after surgery for 4-5 days (102 people). The second group is the main one, in which 2 groups are distinguished: the first – patients received antibiotics 1.0 intravenously 15-20 minutes before the operation and 1.0 by the end of the operation, and in the postoperative period – infrared irradiation of the postoperative wound with the «Matrix» apparatus with an exposure of 10 minutes, for a course of treatment 4-5 sessions (94 people).

The second main one – patients of this group, in addition to antibiotics before and by the end of the operation, received intravenous infrared laser blood irradiation with an exposure of 20 minutes (24 people). The assessment of the course of the wound process was carried out by ultrasound in 1,3 and 5-6 days after the operation – the zone of wound infiltration was measured (in cm).

Results. The indicators characterizing the activities of the surgical service in the Republic of Mordovia have analyzed. It has found that the number of surgeons in the region has increased over the past 10 years. The level of provision with doctors of this specialization has increased. Some indicators characterizing the bed fund and its using (structure, provision of the population with surgical beds, the average number of days of bed occupancy per year) are considered. For the most complete analysis of the organization of surgical care in the region, the dynamics of the percentage of surgical activity over the past 10 years has studied. The structure of surgical interventions in hospitals and polyclinics has presented. A comparative characteristic of some of the listed indicators in Mordovia and the Russian Federation and their distribution in the regions of the republic is given.

Conclusions. In the control group, wound complications occurred in – 16 (15.6%), in patients with the first basic – in 8 (8.5%), and in patients with the second basic of 24, wound complications were detected in one (4.2%). Echo morphometry analysis made it possible to establish the dynamics of the wound infiltration zone with a successful course and with a complicated one. The zones of infiltration increased as much as possible on the 3rd day after the operation, and then it decreased.

Keywords: acute cholecystitis, preventive measures, infrared irradiation, complications, echo-morphometry

Введение

Заболеваемость желчнокаменной болезнью (ЖКБ) остается на высоком уровне и не имеет тенденции к снижению, а наоборот, все исследователи отмечают рост [3, 4]. Наиболее частым ее осложнением является острый холецистит, лечение которого хирургическое и холецистэктомия до настоящего времени остается основным методом лечения больных с ЖКБ [8, 12].

Несмотря на детальную разработку и обоснование выбора срока операции и доступа к выполнению холецистэктомии, результаты не удовлетворяют ни больных, ни хирургов, так как после операции возникают осложнения в 12-35% случаев и среди них раневые осложнения занимают наибольший удельный вес и требуют более длительного стационарного лечения. Применение отсроченных швов, активной аспирации раневого отделяемого, антибиотиков в различных вариантах их введения в организм, антисептиков не решило проблему, частота осложнений снизилась незначительно. Идут поиски наиболее эффективных медикаментозных средств и физических факторов, и методов диагностики, которые бы обеспечили выявление воспаления в ране в начальную фазу его развития и принять меры для предотвращения, прогнозирования воспаления и возникновения нагноения.

Цель исследования – оценить эффективность применения мер профилактики, включающих инфракрасное лазерное излучение области раны и внутривенного облучения крови.

Методика

Под наблюдением было 220 больных с деструктивными формами холецистита, которые были оперированы в городской клинической больнице №1, г. Бишкек в период с 2016 по август 2020 г. Мужчин – 70 (31,8%) и женщин – 150 (68,9%), в основном были в возрасте старше 50 лет.

В разработку включали больных по мере поступления в стационар с флегмонозной и гангренозной формами холецистита. Наиболее часто поступали больные со сроком заболевания более трех суток. Сопутствующие заболевания имели место у 115 (52,3%). Операции выполняли под эндотрахеальным обезболиванием из минилапаротомного доступа (5-6 см) и лишь у 16 больных холецистэктомия произведена из традиционного лапаротомного доступа. Холецистэктомия у большинства выполняли от шейки и очень редко от дна и в единичных случаях холецистэктомия сочеталась с холедохотомия и наружным или внутренним дренированием.

Во всех трех группах больных, помимо общепринятого объема обследования (анализ крови и мочи, свертываемость, печеночные и почечные тесты, ЭКГ) использовали УЗИ: до операции для определения характера заболевания, оценки состояния печени, размера желчного пузыря, толщину

его стенок, характер содержимого, состояние желчных протоков, а после операции-для выявления осложнений брюшной и плевральной полости и для оценки течения раневого процесса – эхо морфометрия раны.

Полученные результаты исследования статистически обработаны с определением средней арифметической (M), средний квадратичной (G) и ошибки ряда (m). Степень достоверности вычисляли по t-критерию по таблице Стьюдента.

Для оценки мер профилактики мы выделили две группы больных с деструктивным холециститом. В первую группу вошли 102 пациента у которых в момент операции брюшную полость орошали раствором фурацилина (1:1000,0), а после операции получали антибиотики внутримышечного (гентамицин по 80 мг 2 р, в сутки или ампициллин по 1,0-4 раза в сутки), – эта группа служила для нас контролем. Вторая группа – основная в ней выделены две группы: больным первой основной группы за 15-20 мин до операции вводили внутривенно 1.0 цефтриаксон или цефазолин и к концу операции вновь вводили эти антибиотики внутривенно. В момент операции брюшную полость также орошали раствором фурацилина, а после операции получали инфракрасное лазерное излучение на область операционной раны аппаратом «Матрикс» экспозиция 10 мин., на курс лечения 4-5 сеансов (94 чел.). Больные второй основной группы получали антибиотики по той же схеме, что и первая основная, но после операции назначали внутривенное инфракрасное лазерное облучение крови, с экспозицией 20 мин, на курс 4-5 сеансов.

Для профилактики раневых осложнений мы остановились на инфракрасном лазерном излучении, так как установлено, что оно проникает в толщу 2-3 см, обладает бактерицидным и иммунокорректирующим действием [9] и ИК (инфракрасное) излучение использовано в стоматологии [7,5] и гинекологии [1] в лечении многих гнойно-воспалительных заболеваний и нам казалось целесообразным использовать его в профилактике раневых осложнений при деструктивном холецистите.

Результаты исследования

После обследования больных и установления характера заболевания все больные были оперированы в первые сутки с момента поступления с кратковременной предоперационной подготовкой, включающей инфузионную терапию и лечение сопутствующих заболеваний. Типы операции даны в табл. 1

Таблица 1. Типы операций контрольной и основной групп при остром деструктивном холецистите и частота раневых осложнений после операции

Типы операции	Контрольная группа (n-102)		Первая основная (n-94)		Вторая основная (n-24)	
	всего	из них ослож.	всего	из них ослож.	всего	из них ослож.
Холецистэктомия	98	12	89	3	22	1
Холецистэктомия с холедохотомией и наружным дренированием	3	3	3	3	1	-
Холецистэктомия с холедохотомией и внутренним дренированием	1	1	2	2	1	-
Итого	102	16 (15,6%)	94	8 (8,5%)	24	1 (4,2%)

Внутривенное инфракрасное излучение крови использован у больных с гангренозной формой холецистита и при выявлении перивезикулярного абсцесса или инфильтрата. Анализ результатов контрольной группы показал, что осложнения возникли у 16 из 102 оперированных, что составляло 15,6%. Эта высокая частота осложнений явилась для нас основанием для поиска средств, которые бы позволили снизить частоту осложнений и в этом плане мы избрали инфракрасное лазерное излучение, которое обеспечивает положительный эффект при лечении различных воспалительных заболеваний и обосновать использование эхо морфометрии ран для выявления начальной фазы воспаления.

В первой основной группе (94 чел.) выполняли те же типы операций, что и в контрольной, по после операции они получали инфракрасное излучение операционной раны и раневые осложнения возникли у 8 больных, что составило 8,5%. У больных второй основной группы, которые получали внутривенное инфракрасное облучение крови осложнение после операции возникло у одного (4,2%).

При оценке результатов лечения больных деструктивным холециститом провели анализ клинических показателей во всех трех группах (табл. 2)

Таблица 2. Клинические показатели трех групп оперированных больных с деструктивными формами холецистита

Показатели	Контрольная группа M1+m1	Первая основная группа M2+m2	Вторая основная группа M3+m3	P-степень достоверности
Нормализация температуры	4,2+0,37	3,1+0,21	2,8+0,17	M1-M2<0,05 M2-M3>0,05
Исчезновение боли	3,5+0,31	2,2+0,03	2,1+0,07	M1-M2<0,01 M2-M3>0,05
Нормализация лейкоцитов	5,4+0,62	4,2+0,04	3,0+0,06	M1-M2<0,05 M2-M3<0,01
Срок стационарного лечения	8,8+0,64	6,4+0,37	5,2+0,11	M1-M2<0,05 M1-M3<0,01

Анализ клинических показателей позволил установить достоверные различия между контрольной и основными группами по всем клиническим тестам, что подтверждало эффективность применения инфракрасного излучения раны и крови. При сопоставлении двух основных групп было отмечено, что нормализация температуры и исчезновение болевого синдрома были на одном уровне. Нормализация количества лейкоцитов более быстра отмечена в группе больных, у которых выполняли внутривенное облучение крови, а также достоверные различия выявлены и в сроках стационарного лечения, они были короче у пациентов второй основной группы. В процессе лечения выполняли и эхо морфометрию ран через сутки, 3 суток, 5-6 суток (табл. 3).

Таблица 3. Показатели эхо морфометрии ран у больных контрольной и двух основных групп с деструктивным и формами холецистита (в см)

Группы Обследованных	Сроки обследования		
	1 сутки	3 сутки	5-6 сутки
Контрольная M1+m1	2,1+0,09	2,6+0,03	2,3+0,03
Первая основная M2+m2	2,2+0,17	2,1+0,12	1,8+0,13
Вторая основная M3+m3	2,1+0,15	1,8+0,05	1,4+0,07
P – степень достоверность	M1-M2>0,05 M1-M3>0,05 M2-M3>0,05	<0,01 <0,01 <0,05	<0,01 <0,05 <0,05

Показатели эхо морфометрии ран также подтвердили эффективность применения ИК излучения в профилактике раневых осложнений.

В первые сутки после операции зона инфильтрации была равнозначной во всех группах. На 3 сутки после операции в контрольной группе зона инфильтрации увеличивалась, в то время как в основных группах она оставалась на уровне первых суток, что обусловлено применением ИК излучения. На 5-6 сутки в контрольной группе отмечается уменьшение зоны инфильтрации, но ее уменьшение было более выражено у больных, получавших ИК излучение. Во все сроки получены достоверные различия двух основных групп в сравнении с контрольной, а между двумя основными лучшие показатели были в группе пациентов, которые получали ИК облучение крови.

Обсуждение результатов исследования

В абдоминальной хирургии для снижения частоты осложнений ведется поиск в двух направлениях: это поиск антибиотиков, антисептиков, физических факторов, которые бы предотвратили развитие воспалительного процесса в ране и второе направление – это поиск методов, которые бы позволили выявить риск или изменения в ране свойственные ранней фазе воспаления, чтобы своевременно принять меры для предотвращения прогрессирования [11]. В этом плане использование инфракрасного облучения области раны и крови оказалось эффективным, которое обусловлено механизмом действия ИК. В настоящее время установлено, что ИК излучение улучшает циркуляцию крови, оказывает болеутоляющее действие, способствует быстрой регенерации клеток, ускоряет процессы обмена [1, 5] и что очень важно, предупреждает развитие внутрибольничной инфекции. Следовательно, ИК излучение оказывает не только местное, но и общее воздействие на организм в целом. Этими свойствами можно объяснить и полученные нами результаты.

Для решения задачи второго направления нами избрана методика эхо морфометрии операционной раны, метод прост, доступен и информативен и позволяет судить о течении раневого процесса и своевременно выявить начальную фазу воспаления и принять меры.

Таким образом наши исследования показали, что при использовании двух способов ИК излучения можно улучшить результаты лечения больных с деструктивными формами холецистита, но при этом необходим контроль УЗИ раны, чтобы своевременно выявить начальную фазу воспаления и своевременно принять меры для предотвращения прогрессирования и возникновения нагноения раны.

Выводы

1. Применение инфракрасного лазерного излучения оказывает более благоприятное влияние на течение раневого процесса и способствует снижению частоты раневых осложнений.
2. Использование в динамике эхо морфометрии ран является прогностическим тестом в определении начальной фазы воспаления в ране и может быть рекомендован в абдоминальной хирургии.

Литература (references)

1. Атыканов А.О., Осмонова М.Б. Эффективность лечения и исходы хронических воспалительных заболеваний придатков матки у женщин репродуктивного возраста // Вестник КРСУ. – 2014. – №4. – С. 28-31. [Atykanov A.O., Osmonova M.B. *Vestnik KRSU*. Bulletin of KRSU. – 2014. – N4. – P. 28-31. (in Russian)]
2. Кочоров О.З. Периоперационное использование антибиотиков при абдоминальных операциях // Вестник КГМА. – Бишкек. – 2010. – №12. – С. 78-83. [Kochorov O.Z. *Vestnik KGMA*. Bulletin of KSMA. – Bishkek. – 2010. – N12. – P. 78-83. (in Russian)]
3. Нестеренко Ю.А., Михайлусов С.В., Бурова Е.А. Лечение калькулезного холецистита и его осложнений // Хирургия. – 2013. – №10. – С.41-44. [Nesterenko Yu.A., Mihajlusov S.V., Burova E.A. *Hirurgiya*. Surgery. – 2013. – N10. – P. 41-44. (in Russian)]
4. Оморов Р.А., Аvasов Б.А., Бейшенбаев Р.К. Хирургия желчнокаменной болезни: эволюция доступов, щадящие технологии // Maxima. – Бишкек, 2009. – 128 с. [Omorov R.A., Avasov B.A., Beyshebayev R.K. *Maxima* – Bishkek, 2009. – 128 p. (in Russian)]
5. Походенько-Чудакова И.О. Чешко Н.Н. Современная физиотерапия в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи. // Учебно-методическое пособие. – Минск: БГМУ. – 2013. – 26 с. [Pohoden'ko-CHudakova I.O. CHeshko N.N. *Uchebno-metodicheskoe posobie*. Training manual – Minsk: BGMU, – 2013. – 26 p. (in Russian)]
6. Прудков М.Н. Основы минимально-инвазивной хирургии. – Екатеринбург, 2007. – 164 с. [Prudkov M.N. *Osnovy minimal'no-invazivnoj hirurgii*. – Ekaterinburg, 2007. – 164 p. (in Russian)]
7. Соловьева С.А. Результаты сравнительной оценки лечения катарального и гипертрофического гингивита с использованием инфракрасного лазерного и модулированного светодиодного излучения // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №4. [Solov'eva S.A. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. Modern problems of science and education. – 2013. – N4. (in Russian)]

8. Тотиков В.В., Елепусикеле В.Д., Кибизова А.Е. Хирургическое лечение, тактика при деструктивном холецистите у больных пожилого и старческого возраста // Хирургия. – 2005. – №6 – С. 20-23. [Totikov V.V., Elepusikele V.D., Kibizova A.E. Hirurgiya. Surgery. – 2005. – N6 – P. 20-23. (in Russian)]
9. Тучина Е.С., Тучина В.В., Альтшулер Г.Б. Фотодинамическое воздействие красного (625 нм) и инфракрасного (805) излучения на бактерии P.ACNES, обработанные фотосенсибилизаторами // Известия Саратовского университета. – 2008. – №1. – С. 21-26. [Tuchina E.S., Tuchina V.V., Altshuler G.B. Izvestiya Saratovskogo universiteta. Izvestiya of Saratov University. – 2008. – N1. – P. 21-26. (in Russian)]
10. Meriam L.T., Kanaan S.A., Dawes L.G. et al. Gangrenous cholecystitis: analysis of risk factors and experience with laparoscopic cholecystectomy // Surgery. – 1999. – N9. – P. 680-685.
11. Mohamad K. Sh., Mehrdad M. R., Jafar M. et al. Risk Factors of Gangrenous Cholecystitis in Patients with Acute Cholecystitis: A Cross-Sectional Study // International Journal of Advanced Biological and Biomedical Research. – 2019. – V.7, N3. – P. 255-262.
12. Sanchez-Beorlegui J., Lamata-Hernandez F., Lagunas-Lostao E. Choice of therapeutic approach for acute cholecystitis in the elderly // Revista de Gastroenterologia de Mexico. – 2010. – V.75, N2. – P. 149-175.

Информация об авторах

Мусаев Улан Салтанатович – доктор медицинских наук, заместитель главного врача городской клинической больницы №1 г. Бишкек. E-mail: musaev.ulan19@mail.ru

Толоров Жыргалбек Жолдубаевич – аспирант кафедры факультетской хирургии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева. E-mail: tolorov_zhyrgalbek@mail.ru

Айтикеев Адилет Усенович – аспирант кафедры факультетской хирургии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, ассистент кафедры хирургии Международной школы медицины, Международный университет Кыргызстана. E-mail: aitike_89@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 614.2

14.01.17 Хирургия 14.02.03 Общественное здоровье и здравоохранение

DOI: 10.37903/vsgma.2021.1.20

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ОТДЕЛЕНИЙ В РЕСПУБЛИКЕ МОРДОВИЯ

© Кечемайкина М.И., Семелёва Е.В.

*Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, Россия, 430005, г. Саранск, ул. Большевистская, 68**Резюме*

Цель. Анализ показателей деятельности хирургической службы в республике Мордовия за период 2009-2018 гг., и разработка стратегии оптимизации работы хирургических отделений.

Методика. Были применены аналитический и статистический методы обработки данных.

Результаты. Проведен анализ показателей, характеризующих деятельность хирургической службы в республике Мордовия. Было выявлено, что число хирургов в регионе за последние 10 лет возросло, а также увеличился уровень обеспеченности врачами данной специализации населения. Рассмотрены некоторые показатели, характеризующие коечный фонд и его использование (структура, обеспеченность населения хирургическими койками, среднее число дней занятости койки в году). Для наиболее полного анализа организации хирургической помощи в регионе исследована динамика процента хирургической активности за последние 10 лет, приведена структура оперативных вмешательств в стационарах и поликлиниках. Дана сравнительная характеристика некоторых из перечисленных показателей по Мордовии и Российской Федерации в целом, а также их распределение по районам республики.

Заключение. Дана характеристика деятельности хирургической службы республики, выявлены недостатки в ее организации. Обозначены перспективные направления для совершенствования хирургической помощи в Мордовии.

Ключевые слова: хирургическая служба, организация хирургической помощи, качество медицинских услуг, оптимизация

ANALYSIS OF PERFORMANCE INDICATORS OF SURGICAL DEPARTMENTS IN THE REPUBLIC OF MORDOVIA

Kechemaykina M.I., Semeleva E.V.

*Ogarev Mordovia State University, Russia, 430005, Saransk, Bolshevistskaya St., 68**Abstract*

Objective. Analysis of the performance indicators of the surgical service in the Republic of Mordovia during 2009-2018 and development of a strategy for optimizing the operation of surgical departments.

Methods. Analytical and statistical methods were used.

Results. The indicators characterizing the activities of the surgical service in the Republic of Mordovia were analyzed. It was found that the number of surgeons in the region has increased over the past 10 years. The level of provision with doctors of this specialization has increased. Some indicators characterizing the bed fund and its using (structure, provision of the population with surgical beds, the average number of days of bed occupancy per year) are considered. For the most complete analysis of the organization of surgical care in the region, the dynamics of the percentage of surgical activity over the past 10 years was studied. The structure of surgical interventions in hospitals and polyclinics are presented. A comparative characteristic of some of the listed indicators in Mordovia and the Russian Federation and their distribution in the regions of the republic is given.

Conclusions. A characteristic of the activities of the surgical service of the republic is given, shortcomings in its organization are revealed. The promising directions for improving surgical care in Mordovia are outlined.

Keywords: surgical service, organization of surgical care, quality of medical services, optimization

Введение

В настоящее время Российское общество хирургов одним из приоритетов своей деятельности считает оптимизацию оказания хирургической помощи населению в различных регионах страны [3]. Улучшение показателей работы хирургического стационара без значительного увеличения финансирования, снижение нагрузки на врачей-хирургов и одновременно повышение доступности хирургической помощи – вот те постулаты, к которым должны стремиться руководители и работники хирургических отделений. Непременным условием для обеспечения качественной хирургической помощи является наличие рациональной ее организации [1, 10].

Правильная организация невозможна без анализа оказываемой хирургической помощи и оптимизации управления качеством медицинских услуг [2, 6]. Именно поэтому анализ деятельности хирургических отделений так важен.

Целью исследования явились анализ показателей деятельности хирургической службы в Республике Мордовия в динамике за 2009-2018 гг., оценка работы хирургических отделений и разработка стратегии ее оптимизации.

Методика

В работе использовались данные, предоставленные ГАУЗ РМ МИАЦ, а также данные Федеральной службы государственной статистики. При обработке данных использовались аналитический и статистический методы. Полученные результаты обрабатывались с использованием пакета стандартных программ Statistica for Windows, версия 10.0.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе кадрового потенциала хирургических отделений в динамике за последние 10 лет было выявлено, что на фоне снижения общего абсолютного числа врачей количество врачей-хирургов возросло.

Обеспеченность врачами-хирургами на 10 000 населения также выросла (2,1 на 10 000 населения в 2018 г. по сравнению с 1,9 на 10 000 населения в 2017 г.). Стоит отметить, что этот показатель выше, чем в целом по Российской Федерации. Так, в 2017 г. в РФ он составил 1,62 на 10 000 населения, тогда как в РМ – 1,9 на 10 000 населения [9].

Причем самый высокий показатель обеспеченности врачами-хирургами по данным 2018 г. в Краснослободской МБ, Дубенской РБ и Старошайговской РБ (2,6, 2,56 и 2,52 на 10 000 населения соответственно). Г.о. Саранск занимает 4 место (2,35 на 10 000 населения). Самые низкие показатели в Лямбировском поликлиническом отделении, Zubovo-Полянской РБ и Б-Березниковском поликлиническом отделении (0,22, 0,73 и 0,8 на 10 000 населения соответственно).

Другие критерии качества хирургической помощи – показатели, характеризующие коечный фонд хирургического профиля и его использование. Рассмотрим некоторые из них.

При анализе структуры коечного фонда РМ было выявлено, что койки хирургического профиля составляют 20,2%, что превышает среднестатистическое значение на 0,2%, что связано с недостатком в республике коечных мест других профилей.

Уровень обеспеченности населения хирургическими койками дает наиболее общую характеристику удовлетворения населения стационарной помощью данного профиля. Он используется для оценки доступности больничной помощи для населения, оптимизации мощности сети и структуры стационарных учреждений, расчета необходимых финансовых, кадровых, материально-технических, информационных ресурсов для их работы [4].

В Республике Мордовия за период 2009-2017 гг. этот показатель заметно снизился (12,4 на 10 000 населения в 2017 г. по сравнению с 20,1 на 10 000 населения в 2009 г.). Однако в 2018 г. он возрос и составил 14,2 на 10 000 населения. Такое динамическое снижение показателя может быть обусловлено внедрением стационарозамещающих технологий (дневные стационары на базе амбулаторно-поликлинических учреждений, стационары дневного пребывания на базе больничных учреждений, стационары на дому). Это позволяет повысить эффективность использования ресурсов здравоохранения, не снижая качества медицинской помощи [4].

При сравнении обеспеченности населения хирургическими больничными койками в РМ и РФ за период 2009-2018 гг. видно, что в Мордовии этот показатель выше, чем в Российской Федерации в целом ($17,06 \pm 1,03$ в РМ по сравнению с $16,82 \pm 0,41$ в РФ). Если же сравнивать эти показатели в динамике, то прослеживается выраженное колебание значений уровня обеспеченности населения койками в Мордовии с течением времени. Так, в период 2009-2014 гг. в РМ этот показатель был выше, чем в РФ. Однако с 2014 г. и до 2018 г. он находился ниже [9] (рис. 1).

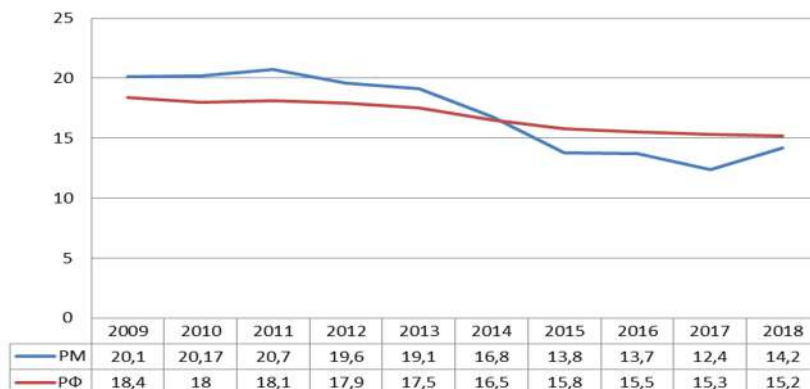


Рис. 1. Сравнительная характеристика обеспеченности населения больничными койками хирургического профиля по РМ и РФ за период 2009-2018 гг. (на 10 000 населения)

Если рассматривать структуру хирургического коечного фонда на 2018 г., то можно заметить, что большую часть составляют койки общехирургического профиля (448, что соответствует 40%). Вторым по численности профилем является травматологический (216, или 19%). Третьими по численности являются койки урологических отделений (141, или 12%) (рис. 2).

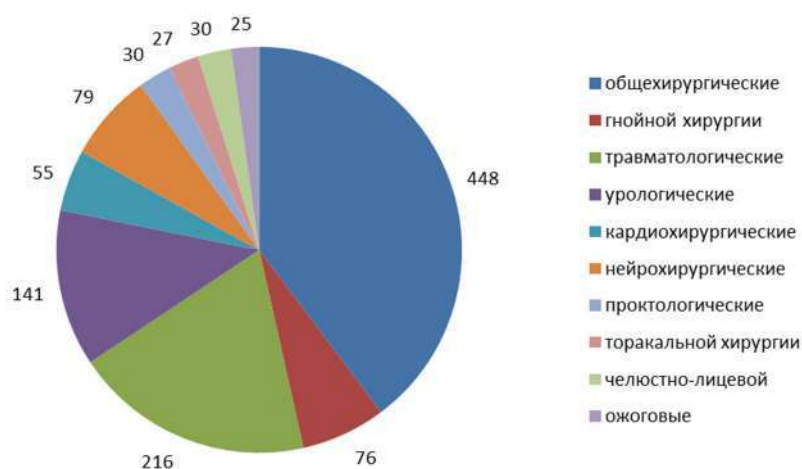


Рис. 2. Структура коечного фонда хирургического профиля по данным 2018 г.

Еще одним показателем эффективности использования коечного фонда является среднее число дней занятости хирургической койки в году, или функция больничной койки. На использование койки влияют многочисленные факторы: госпитализация непрофильных больных, поступление плановых больных в субботу и воскресенье, выписка больных в предпраздничные и праздничные дни, догоспитальное амбулаторное обследование больных в стационаре, несвоевременное назначение диагностических исследований и комплексного лечения, несвоевременная выписка из стационара и др. [4].

Рассмотрим этот показатель на примере районных медицинских организаций Республики Мордовия. При анализе данных за 2009-2018 гг. выявлено, что среднее число дней занятости койки в году составляет $339,63 \pm 6,51$, что соответствует рекомендуемому значению, находящемуся в диапазоне 330-340 дней. Полученные результаты сходны с данными других исследовательских работ, основанных на анализе деятельности хирургических стационаров [5, 7].

Самое низкое значение показателя было зарегистрировано в 2013 г. (311,9 дня), а самое высокое в 2015 г. (377,3 дня), что выходит за пределы рекомендуемых значений. В последние 4 года анализируемого периода наладились отрицательные тенденции – среднее число дней занятости хирургической койки в году остается достаточно высоким. Это является негативным фактором для работы хирургической службы (рис. 3).

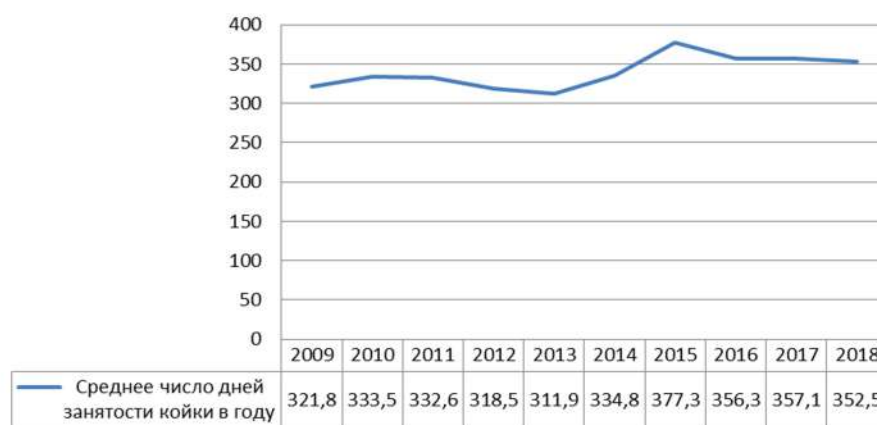


Рис. 3. Среднее число дней занятости койки хирургического профиля за период 2009-2018 гг.

К показателям, характеризующим организацию хирургической помощи в стационаре, относится процент хирургической активности. Его величина зависит от квалификации хирургического персонала, технического оснащения операционных блоков, отделений анестезиологии и интенсивной терапии, соблюдения стандартов лечения хирургических больных, а также от контингента госпитализированных больных [4].

В Республике Мордовия среднее значение показателя хирургической активности за 2009-2018 гг. составило $65,58 \pm 3,91$, что соответствует среднестатистическим значениям, находящимся в диапазоне 60-70%. Стоит отметить, что в последние 3 года исследуемого периода процент хирургической активности остается на достаточно высоком уровне, что является положительным фактором для оценки качества хирургической помощи в Мордовии. Такой же высокий уровень оперативной активности за аналогичный период описан в исследованиях, проведенных на территории других регионов России [8] (рис. 4).

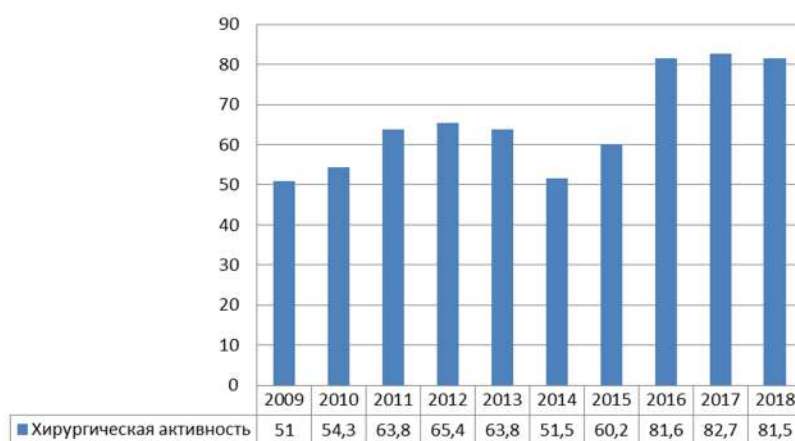


Рис. 4. Хирургическая активность за период 2009-2018 гг. (%)

Рассмотрим структуру оперативных вмешательств в стационарах РМ за 2018 г. Большую часть составили операции на женских половых органах (22,28%). На втором и третьем местах находятся операции на органах брюшной полости и костно-мышечной системе (19,77% и 9,52% соответственно).

Структура оперативных вмешательств в поликлиниках несколько иная. По данным за 2018 г. в РМ большую часть составляют операции на коже и подкожной клетчатке (54,8%). На втором и третьем местах находятся операции на женских половых органах и органах зрения (21,0% и 16,2% соответственно).

Выводы

1. Анализ кадрового потенциала хирургических отделений за 2009-2018 гг. показал, что абсолютное число врачей-хирургов за этот период возросло, так же как и обеспеченность населения врачами данного профиля. Последний показатель в Мордовии выше, чем в целом по РФ, что является положительным фактором. Тем не менее, есть районы, в которых данный показатель остается достаточно низким, в связи с чем сюда требуется дополнительное привлечение врачей-хирургов для повышения качества оказываемых медицинских услуг.
2. При анализе показателей коечного фонда и его использования была выявлена нехватка хирургических коек. Слишком высокий показатель среднего числа дней занятости койки в году говорит о нерациональном использовании коечного фонда. Требуется повышение эффективности его использования и сокращение срока пребывания больных в стационарах путем оптимизации хирургической помощи без ущерба качеству медицинских услуг. Для этого необходимо улучшать качество подготовки пациентов со стороны амбулаторно-поликлинического звена к стационарному лечению, совершенствовать систему госпитализации, расширять использование консультативной помощи специалистов в поликлиниках и стационарах, своевременно обследовать и лечить не только основные, но и сопутствующие заболевания.
3. Процент хирургической активности в Республике Мордовия соответствует среднестатистическим значениям. При рассмотрении структуры оперативных вмешательств в стационаре и поликлинике выявлены некоторые различия. Так, в стационарах большую часть составляют операции на женских половых органах, а в поликлиниках – на коже и подкожной клетчатке.
4. Оказание качественной, своевременной и высокотехнологичной хирургической помощи, модернизация медицинского оснащения, повышение числа высококвалифицированных кадров, рациональное использование медицинского имущества и современный подход к процессу лечения пациентов – приоритетные направления, которые лежат в основе стратегии оптимизации работы хирургической службы. Необходимо уделять особое внимание повышению качества оказываемых медицинских услуг в районах республики Мордовия, чтобы повысить доступность хирургической помощи среди населения.

Литература (references)

1. Кардаков Н.Л. Оптимизация управления качеством медицинской помощи в хирургическом стационаре: Автореф. дис... канд. мед. наук. – Уфа, 2002. – 22 с. [Kardakov N.L. *Optimizaciya upravleniya kachestvom medicinskoj pomoshchi v hirurgicheskom stacionare (kand. dis.)*. Optimization of quality management of medical care in a surgical hospital (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Ufa, 2002. – 22 p. (in Russian)]
2. Семелева Е.В. Роль информационно-пропагандистской системы в формировании здорового образа жизни населения в преклонном возрасте // Инновационные технологии в образовании и здравоохранении: практическая реализация и социальный эффект: Материалы II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Под ред. В.В. Орловой. – Томск, 2014. – С. 242-243. [Semeleva E.V. *Innovacionnye tekhnologii v obrazovanii i zdravoohranenii: prakticheskaya realizaciya i socialnyj effect: Materialy II Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem. Pod red. V.V. Orlovoj*. Innovative technologies in education and healthcare: practical implementation and social impact: Materials of the II All-Russian Science-Practical Conference with International Participation. Ed. V.V. Orlova. – Tomsk, 2014. – P. 242-243. (in Russian)]
3. Совцов С.А., Федоров А.В., Таривердиев М.Л. Пути оптимизации организации хирургической помощи населению Российской Федерации // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2018. – №1 (71). – С. 93-94. [Sovtsov S.A., Fedorov A.V., Tariverdiev M.L. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal. Pacific Medical Journal*. – 2018. – N1 (71). – P. 93-94. (in Russian)]
4. Суслин С.А. Характеристика основных показателей оценки медицинской деятельности стационарных учреждений // Заместитель главного врача. – 2009. – №11. – С. 7-11. [Suslin S.A. *Zamestitel' glavnogo vracha*. Deputy Chief Physician. – 2009. – N 11. – P. 7-11. (in Russian)]
5. Уразманов А.Р., Валеев Р.И., Радченко О.Р. Оценка показателей деятельности хирургического отделения и качества медицинской помощи в условиях многопрофильного стационара // Фундаментальные

- исследования. – 2014. – №10(8). – С. 1577-1581. [Urazmanov A.R., Valeev R.I., Radchenko O.R. *Fundamental'nye issledovaniya*. Basic research. – 2014. – N10(8). – P. 1577-1581. (in Russian)]
6. Шокина С.В., Горячева О.А., Горячева Т.В. и др. Оценка некоторых показателей качества оказания медицинской помощи // Актуальные научные исследования в современном мире. – 2019. – №11-3(55). – С. 164-166. [Shokina S.V., Goryacheva O.A., Goryacheva T.V. i Dr. *Aktualnye nauchnye issledovaniya v sovremennom mire*. Actual scientific research in the modern world. – 2019. – N11-3(55). – P. 164-166. (in Russian)]
 7. Краснов Е.А. Анализ деятельности хирургического стационара за 2017 год. – 09.07.2020. URL: <https://surgutokb.ru/index.php> [Krasnov E.A. *Analiz deyatel'nosti hirurgicheskogo stacionara za 2017 god*. Analysis of the activities of the surgical hospital for 2017. 09.07.2020. URL: <https://surgutokb.ru/index.php> (in Russian)]
 8. Мордовиястат. 03.07.2020. URL: <http://mrd.gks.ru> [Mordoviaastat. 03.07.2020. URL: <http://mrd.gks.ru> (in Russian)]
 9. Федеральная служба государственной статистики. 21.06.2020. URL: <http://www.gks.ru> [Federal State Statistics Service. 21.06.2020. URL: <http://www.gks.ru> (in Russian)]
 10. Balykova L.A., Selezneva N.M., Semeleva E.V. Health-saving component of the education system / Sociosphere. – 2020. – N1. – С. 155-157.

Информация об авторах

Кечемайкина Маргарита Игоревна – студент ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва». E-mail: mar.kechemaykina@yandex.ru

Семелёва Елена Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры амбулаторно-поликлинической терапии с курсом общественного здоровья и организации здравоохранения ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва». E-mail: mar.kechemaykina@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.728.2-089.87

14.00.22 Травматология и ортопедия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.1.21

ОРИГИНАЛЬНОЕ УСТРОЙСТВО ДЛЯ ОБРАБОТКИ ВЕРТЛУЖНОЙ ВПАДИНЫ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

© Варфоломеев Д.И., Самодай В.Г.

*Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10**Резюме*

Цель. Провести сравнительную оценку результатов обработки вертлужной впадины с использованием разработанного устройства и с использованием стандартных хирургических инструментов.

Методика. Выполнены экспериментальные исследования на 40 моделях деформированных вертлужных впадин, изготовленных с использованием технологии трехмерной печати из АВС пластика. Модели были созданы на основе данных компьютерной томографии пациентов с посттравматическим коксартрозом. В каждую вертлужную впадину устанавливали чашку эндопротеза бесцементной фиксации. В основной группе удаление остеофитов, окружающих вертлужную впадину, осуществляли с использованием разработанного устройства, в контрольной группе – с применением остеотомов. В обеих группах оценивались продолжительность обработки моделей и наличие повреждений тазовой кости.

Результаты. Средняя продолжительность удаления остеофитов в основной группе составила 84 ± 12 с, в контрольной – 146 ± 19 с. В контрольной группе повреждения стенок вертлужной впадины отмечено в 5 случаях, в основной группе данное осложнение не встречалось. Устройство позволяет равномерно выполнить удаление костных разрастаний на необходимом расстоянии от края чашки эндопротеза.

Заключение. Применение разработанного хирургического инструмента может позволить уменьшить количество интраоперационных осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава и упростить выполнение оперативного вмешательства.

Ключевые слова: эндопротезирование тазобедренного сустава, импинджмент, остеофиты, обработка вертлужной впадины

THE USE OF THE ORIGINAL DEVICE FOR THE TREATMENT OF ACETABULUM IN THE PATIENTS UNDERGOING TOTAL HIP ARTHROPLASTY

Varfolomeev D.I., Samoday V.G.

*Voronezh State Medical University named of N.N. Burdenko, 10, Studencheskaja St., 394036, Voronezh, Russia**Abstract*

Objective. Comparative assessment of the acetabulum treatment using the proposed device and conventional surgical instruments.

Methods. Experimental studies were conducted on 40 models of deformed acetabulum. They were made of ABC plastic using 3D printing technology based on computed tomography data from patients with post-traumatic coxarthrosis. A cup of cementless endoprosthesis was placed in each acetabulum. In the main group, osteophytes surrounding the acetabulum, were removed using the developed device, in the control group, osteotomes were used. The duration of mules treatment and pelvic damage were evaluated in both groups.

Results. The average duration of osteophyte removal in the main group was 84 ± 12 sec, in the control – 146 ± 19 sec. In the control group, damage to the walls of the acetabulum was noted in 3 cases. In the main group, this complication did not occur. The device makes it possible to uniformly remove bone growths at the required distance from the endoprosthesis cup edge.

Conclusion. The use of the developed surgical instrument can reduce the number of intraoperative complications during hip replacement and simplify the implementation of surgery.

Keywords: hip replacement, impingement, osteophytes, treatment of the acetabulum

Введение

Операция эндопротезирования тазобедренного сустава является одной из наиболее эффективных при лечении заболеваний и травм тазобедренного сустава. Однако, количество осложнений и неудовлетворительных результатов после данного хирургического вмешательства продолжает оставаться на достаточно высоком уровне. Серьезной проблемой в послеоперационном периоде являются вывихи в искусственном суставе, одной из причин которых является импинджмент, т.е. соударение шейки эндопротеза или большого вертела с рубцами или остеофитами.

Как правило, во время операции хирурги сталкиваются с выраженными деформациями вертлужной впадины, обусловленными дефектами стенок и костными разрастаниями вокруг нее [4]. Остеофиты затрудняют ориентацию вертлужного компонента эндопротеза, а также обуславливают импинджмент [9]. В послеоперационном периоде это может привести к уменьшению объема движений в искусственном суставе и к вывихам.

Обычно костные разрастания удаляют при помощи остеотома или костных кусачек, отступив на 0,5-1,0 см от нижнего края чашки, фрезы или пробного вертлужного компонента эндопротеза [2, 6]. Обработка остеофитов с использованием стандартных хирургических инструментов (остеотомов) может быть сопряжена с различными интраоперационными осложнениями, такими как переломы вертлужной впадины и повреждения окружающих мягких тканей. По данным Kazuhiro Nasegawa и соавт. при послеоперационной компьютерной томографии переломы тазовой кости выявляются у 8,4% пациентов [10]. Они могут произойти как при установке чашки, так и при резекции избыточной костной ткани вокруг нее. Как показывает практика, при ударах по инструменту (остеотому) часто происходят переломы стенок вертлужной впадины, что приводит к снижению прочности фиксации вертлужного компонента эндопротеза. Все это может сопровождаться повреждением мягких тканей и интраоперационными кровотечениями.

В последнее время отмечается увеличение количества операций с использованием минимально инвазивного доступа (MIS – minimal invasive surgery), что значительно осложняет выполнение различных манипуляций в глубине раны и требует наличия специального инструментария [7]. В связи с тем, что при таком доступе угол операционного действия небольшой, при работе стандартными инструментами для удаления остеофитов возникает опасность повреждения окружающих мягких тканей.

Цель исследования – провести сравнительный анализ результатов применения разработанного устройства для обработки вертлужной впадины при эндопротезировании тазобедренного сустава и стандартных хирургических инструментов для удаления остеофитов в экспериментальном исследовании.

Методика

Для упрощения выполнения этапа операции, связанного с резекцией костных разрастаний и снижений травматичности вмешательства было разработано устройство для обработки вертлужной впадины при эндопротезировании тазобедренного сустава [1]. Внешний вид упрощенного действующего образца устройства представлен на рис. 1А.

Устройство состоит из корпуса, с одной стороны которого располагается Т-образная рукоятка, с другой – пластина с отверстиями. Корпус выполнен в виде полой профильной алюминиевой трубки квадратного сечения. Также в его состав входит микромотор с зубчатым диском, держатель которого располагается в одном из отверстий пластины. На корпусе располагаются фиксатор микромотора, а также фиксаторы, обеспечивающие его установку в необходимом положении при перемещении вдоль пластины с отверстиями и вдоль корпуса. В действующем образце устройства была использована стоматологическая бормашина Marathon III, в которой имеется возможность плавной регулировки количества оборотов от 0 до 35000/мин. Стерилизация устройства и наконечника микромотора может быть выполнена стандартным автоклавированием вместе с другими хирургическими инструментами. Во время операции микромотор и токопроводящий провод могут быть помещены в специальный стерильный чехол.

Принцип работы устройства заключается в следующем. Фиксация устройства в вертлужном компоненте эндопротеза осуществляется с помощью централизатора, в центре которого располагается шпилька с резьбой, на которую надевается корпус устройства (рис. 1Б).

При установке вертлужного компонента эндопротеза цементной фиксации централизатор устанавливают на края чашки. В случае использования бесцементной чашки шпилька дополнительно может быть фиксирована в центральном отверстии самой чашки.

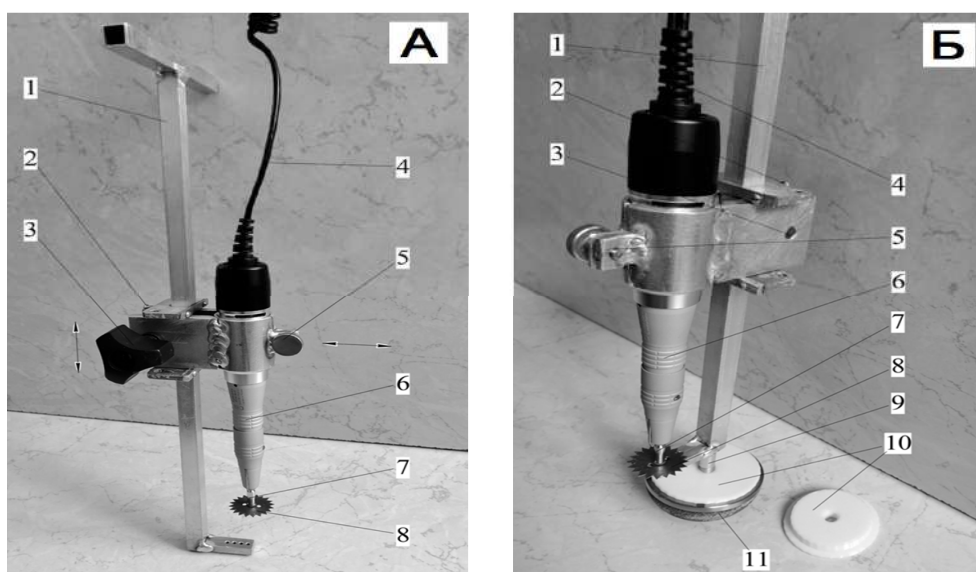


Рис. 1. А – Конструкция действующего образца устройства: 1 – корпус, 2 – вертикальный фиксатор, 3 – горизонтальный фиксатор, 4 – токопроводящий провод, 5 – фиксатор микромотора, 6 – микромотор, 7 – держатель зубчатого диска, 8 – зубчатый диск (стрелками показаны возможные направления перемещения микромотора). Б – Схема установки устройства на вертлужный компонент эндопротеза: 1 – корпус, 2 – вертикальный фиксатор, 3 – горизонтальный фиксатор, 4 – токопроводящий провод, 5 – фиксатор микромотора, 6 – микромотор, 7 – держатель зубчатого диска, 8 – зубчатый диск, 9 – шпилька с резьбой, 10 – централизаторы, 11 – вертлужный компонент эндопротеза

Далее на централизатор устанавливают корпус устройства. В зависимости от диаметра вертлужного компонента эндопротеза и, соответственно, необходимого радиуса резекции остеофитов, держатель зубчатого диска фиксируют в одном из четырех отверстий в пластине. Диапазон опиления составляет от 46 до 66 мм. Поворот устройства хирург осуществляет вокруг оси централизатора за Т-образную рукоятку. Опиливание остеофитов происходит за счет вращения зубчатого диска. При повороте корпуса вокруг оси централизатора зубчатый диск описывает круг диаметром, превышающим диаметр чашки, что позволяет равномерно опилить избыточную костную ткань вокруг вертлужной впадины. Высота резекции остеофитов может регулироваться с использованием шайб, которые устанавливают на шпильку между централизатором и устройством. Таким образом, в результате описанных манипуляций образуется равномерная ровная поверхность на заданном расстоянии от края чашки.

Для апробирования предложенного устройства на базе кафедры травматологии и ортопедии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко были проведены экспериментальные исследования на моделях вертлужных впадин пациентов с посттравматическим коксартрозом. Они были изготовлены с применением технологий трехмерной печати из АВС пластика на основе данных компьютерной томографии больных. Все модели неподвижно фиксировали к столу. В основной группе (20 моделей) удаление остеофитов осуществляли с применением разработанного устройства. В контрольной группе (20 моделей) применяли остеотомы. Необходимо было выполнить удаление костных разрастаний на расстоянии 0,3 см от края вертлужного компонента эндопротеза.

Сравнение результатов проводили по двум параметрам: продолжительность обработки модели тазовой кости и наличие дефектов стенок вертлужной впадины. Измерение времени удаления остеофитов проводили с использованием механического секундомера типа СОПпр-2а-3-000. Для статистической обработки полученных данных была использована программа SPSS Statistics v.17.0. Распределение в обеих группах соответствовало нормальному, сравнение средних величин осуществляли с использованием Т-критерия Стьюдента для независимых выборок.

Результаты исследования и их обсуждение

При удалении остеофитов с использованием разработанного устройства переломов вертлужной впадины не наблюдалось. Результатом обработки являлась ровная поверхность на расстоянии 0,3 см от края чашки (рис. 2). Результаты исследования представлены в таблице.

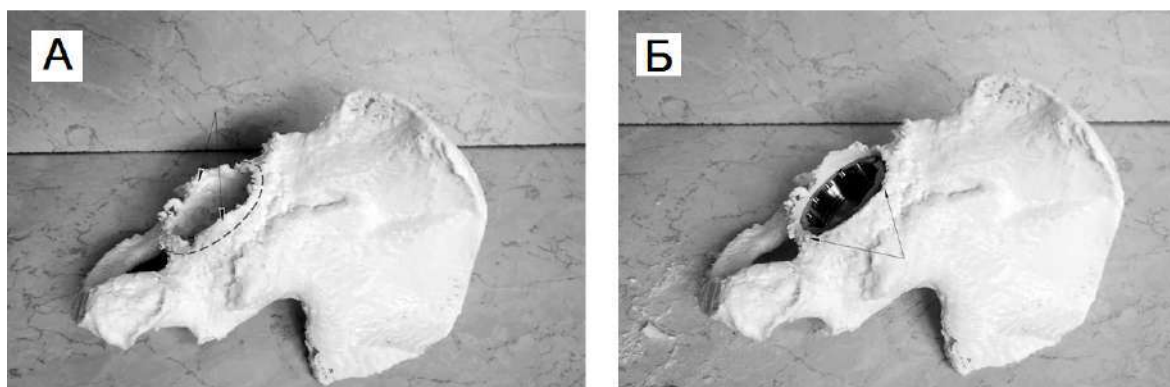


Рис. 2. 3D модель тазовой кости (вид сзади): А – до обработки, стрелками показаны остеофиты вокруг вертлужной впадины; Б – после обработки заднего края вертлужной впадины, стрелками показана зона резекции остеофитов

Таблица 1. Результаты удаления остеофитов в рецензируемых группах

Параметры	Контрольная группа	Основная группа
Средняя продолжительность удаления остеофитов, с	146±19	84±12
Количество дефектов стенок вертлужной впадины, шт.	5	0

Сравнение средних значений показало, что продолжительность этапа операции в основной группе достоверно меньше, чем в контрольной группе ($p=0,04$). В контрольной группе было отмечено повреждение тазовой кости в 25% случаев (в 3-х случаях – повреждение вертлужной впадины в проекции поперечной связки и по одному случаю – переднего и заднего края).

Удаление костных разрастаний, окружающих вертлужную впадину, является одним из необходимых этапов операции по замене тазобедренного сустава. В случаях, когда остеофиты имеют небольшие размеры для их резекции достаточно использования стандартных хирургических инструментов – костных кусачек и остеотомов [5]. При наличии у пациентов посттравматических изменений и, соответственно, массивных костных разрастаний их удаление может стать серьезной проблемой и значительно увеличить продолжительность операции.

Как показывает практика, наиболее сложным является обработка нижних отделов вертлужной впадины за счет большой глубины раны и ограниченной зоны, в которой можно проводить манипуляции. В литературе описаны различные способы удаления остеофитов – с использованием фрез для обработки вертлужной впадины, кусачек Люэра, боров. Однако, все они не лишены недостатков – таких, как сложность удаления массивных костных разрастаний, а также возможность ятрогенного повреждения стенок вертлужной впадины. Эффективным методом предупреждения переломов тазовой кости является способ удаления краевых разрастаний вертлужной впадины при артропластике тазобедренного сустава [3]. Для резекции остеофитов в их основании сверлом на гибкой сцепке выполняют несколько перфорационных отверстий, прямым долотом проводят остеотомию вдоль них, а затем проводят остеотомию дугообразно изогнутым остеотомом вдоль места прикрепления остеофитов к вертлужной впадине.

Проведенные экспериментальные исследования показали, что разработанное устройство позволяет упростить этап операции, связанный с удалением костных разрастаний, а также сократить его продолжительность и травматичность. Условия эксперимента, конечно, не в полном объеме соответствуют условиям удаления остеофитов во время операции. Данный этап операции выполняется в глубине раны, что значительно затрудняет выполнение всех манипуляций, и

занимает больше времени, чем на моделях, однако это время увеличивается и при использовании других инструментов.

Разработанное устройство опиливает остеофиты по периметру вертлужной впадины, при этом, поскольку оно фиксировано к чашке и описывает окружность заданного радиуса, в процессе его работы невозможно повреждение окружающих мягких тканей. Новый хирургический инструмент удаляет избыточную костную ткань за счет вращения зубчатого диска, что полностью исключает возможность ятрогенных переломов стенок вертлужной впадины.

Заключение

Результаты исследований показали, что использование разработанного устройства для обработки вертлужной впадины при эндопротезировании тазобедренного сустава позволяет создавать равномерную плоскую поверхность на одинаковом (заданном) расстоянии от края вертлужного компонента эндопротеза, что необходимо для предотвращения импинджмента мягких тканей при движениях в суставе. Таким образом, данный хирургический инструмент может способствовать снижению количества интра- и послеоперационных осложнений. Кроме того, применение разработанного устройства приводит к сокращению времени операции (за счет сокращения времени удаления остеофитов, окружающих вертлужную впадину).

Литература (references)

1. Варфоломеев Д.И. Устройство для обработки вертлужной впадины при эндопротезировании тазобедренного сустава // Патент РФ на изобретение №2610617. Опубликовано 14.02.2017. Бюллетень №5. [Varfolomeev D.I. *Ustrojstvo dlya obrabotki vertluzhnoj vpadiny pri ehndoprotezirovanii tazobedrennogo sustava*. Device for the treatment of acetabulum during the total hip arthroplasty // Patent of Russian Federation N2610617. Publication 14.02.2017. Bulletin N 5. (in Russian)]
2. Загородний Н.В. Эндопротезирование тазобедренного сустава. Основы и практика: руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 704 с. [Zagorodnij N.V. *Endoprotezirovanie tazobedrennogo sustava. Osnovy i praktika: rukovodstvo*. Hip replacement. Fundamentals and practice. – Moscow, GEOTAR-Media, 2012. – 704 p. (in Russian)]
3. Кирпичев И.В. Способ удаления краевых разрастаний вертлужной впадины при артропластике тазобедренного сустава // Патент РФ на изобретение №2588300. Опубликовано 27.06.2016. Бюллетень №18. [Kirpichev I.V. *Sposob udaleniya kraevyh razrastanij vertluzhnoj vpadiny pri artroplastike tazobedrennogo sustava*. Method for removing marginal growths of the acetabulum in hip arthroplasty // Patent of Russian Federation N2588300. Publication 27.06.2016. Bulletin N18. (in Russian)]
4. Мартыненко Д.В., Волошин В.П., Шерман Л.А. и др. Определение деформации вертлужной впадины при предоперационном планировании эндопротезирования тазобедренного сустава // Травматология и ортопедия России. – 2019. – Т.25, №3. – С. 153-163. [Martynenko D.V., Voloshin V.P., Sherman L.A. i dr. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. Traumatology and Orthopedics of Russia. – 2019. – V.25, N3. – P. 153-164. (in Russian)]
5. Ортопедия: национальное руководство / Под редакцией С.П. Миронова, Г.П. Котельникова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 820 с. [Ortopediya: nacional'noe rukovodstvo. Orthopaedics: the national guide / Ed. S.P. Mironova, G.P. Kotel'nikova. – Moscow, GEOTAR-Media, 2008. – 820 p. (in Russian)].
6. Руководство по эндопротезированию тазобедренного сустава / Под ред. Р.М. Тихилова, В.М. Шаповалова. – СПб: РНИИТО им. Р.Р. Вредена, 2008. – 324 с. [Rukovodstvo po ehndoprotezirovaniyu tazobedrennogo sustava. The Guide for hip arthroplasty / Ed. P.M. Tihilova, V.M. Shapovalova. – Saint-Petersburg: RNIITO of R.R. Vreden, 2008. – 324 p. (in Russian)]
7. Шубняков И.И., Несинов А.А., Гончаров М.Ю., Плиев Д.Г. Оценка методов терапии послеоперационной боли при первичном эндопротезировании тазобедренного сустава: результаты проекта «КВЕСТ» // Травматология и ортопедия России. – 2018. – Т.24, №1. – С. 80-87. [Shubnyakov I.I., Nesinov A.A., Goncharov M.Yu., Pliev D.G. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. Traumatology and Orthopedics of Russia. – 2018. – V.24, N1. – P. 80-87. (in Russian)]
8. Brown T.D., Callaghan J.J. Impingement in total hip replacement: Mechanisms and consequences // Current Orthopedics. – 2008. – V.22. – P. 376-391.

9. Firooz Madadi, Hamed Yazdanshenas, Firoozeh Madadi, Shahrzad Bazargan-Hejazi Double acetabular wall – a misleading point for hip arthroplasty: an anatomical, radiological, clinical study // International Orthopaedics (SICOT). – 2013. – V.37. – P. 1007-1011.
10. Kazuhiro Hasegawa, Tamon Kabata, Yoshitomo Kajino et al. Periprosthetic occult fractures of the acetabulum occur frequently during primary THA // Clinical orthopaedics and related research. – 2017. – V.475. – P. 494.

Информация об авторах

Варфоломеев Денис Игоревич – врач травматолог-ортопед, слушатель кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени акад. Н.Н. Бурденко». E-mail: d.i.burdenko@yandex.ru

Самодай Валерий Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени акад. Н.Н. Бурденко». E-mail: v_samoday@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.6:616-004

14.03.02 Патологическая анатомия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.1.22

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ КЛЕТОЧНОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ КИСТ И ИХ ИЗМЕНЕНИЯ В ПРОЦЕССЕ ЭВОЛЮЦИИ КИСТЫ© Украинец Р.В.^{1,2}, Корнева Ю.С.^{1,2}¹Смоленский областной институт патологии, Россия, 214018, Смоленск, пр-т Гагарина, 27²Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*Резюме*

Цель. Оценить особенности расположения, характера и силы корреляционных связей между клеточными популяциями стенки эндометриоидных кист на различных этапах их существования.

Методика. В исследование были включены 57 пациенток с гистологически верифицированным диагнозом «эндометриоидная киста яичника». Предварительно на основании ряда морфологических признаков все исследуемые эндометриоидные кисты были поделены на «молодые», «зрелые» и «старые». В стенке кисты после окраски гематоксилином и эозином на увеличении $\times 400$ подсчитывали количество лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов и макрофагов в 10 полях зрения.

Результаты. В тканях «молодой» эндометриоидной кисты макрофаги стромы эндометриоидной выстилки образуют положительные корреляционные связи с макрофагами других зон. Структура корреляционных связей лимфоцитов абсолютно идентична с макрофагами. Корреляционные связи в тканях «зрелой» эндометриоидной кисты между макрофагами в различных зонах сохраняют свое количество, расположение и характер, однако меняется их сила. Корреляционные связи между лимфоцитами уже не идут бок о бок с макрофагами, однако все еще сохраняют некоторые сходства. Макрофаги во всех исследуемых зонах «старой» эндометриоидной кисты больше не формируют корреляционных связей между собой. Сохраняется единственная корреляционная связь между лимфоцитами маточного эпителия и лимфоцитами стромы эндометриоидной выстилки, меняя направление с отрицательного на положительное. Между гранулоцитами в исследуемых зонах независимо от вида эндометриоидной кисты прослеживаются положительные корреляционные связи.

Заключение. Макрофаги являются клеточным центром, регулирующим гомеостаз эндометриоидной гетеротопии, поляризация которых в процессе эволюции эндометриоидной кисты, направленная на элиминацию последствий нарушения кровообращения, приводит к истощению пула эндометрий-ассоциированных макрофагов. Лимфоциты выступают в роли подчиняющейся макрофагам клеточной структуры. Гранулоцитарная инфильтрация как проявление классической острой воспалительной реакции со стороны тека-стромы яичника в ходе старения кисты преодолевает барьер в виде фиброзной прослойки на границе тека-стромы и эндометриоидной гетеротопии, что заставляет макрофаги активировать фиброобразование, вызывая ее уплотнение, что приводит к нарушению кровоснабжения ткани эндометриоидной гетеротопии с последующей постепенной атрофией эндометриоидной выстилки вплоть до ее полного исчезновения.

Ключевые слова: эндометриоз, макрофаги, лимфоциты, гранулоциты

PECULARITIES OF RELATIONSHIPS BETWEEN THE CELLULAR MICROENVIRONMENT OF ENDOMETRIOID CYSTS AND THEIR CHANGES IN THE COURSE OF CYST EVOLUTIONУкраинец Р.В.^{1,2}, Корнева Ю.С.^{1,2}¹Smolensk Regional Institute of Pathology, 27, Gagarina Av., 214018, Smolensk, Russia²Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*Abstract*

Objective. To assess the location, type, and strength of correlations between cells in endometrioid cysts walls at various stages of their formation.

Methods. The study included 57 patients with a histologically verified diagnosis of endometrioid ovarian cyst. Previously, based on a number of morphological features, all the endometrioid cysts were divided into "young", "mature" and "old". The number of lymphocytes, neutrophils, eosinophils, and macrophages in 10 fields of view was counted in the cyst wall after staining with hematoxylin and eosin at X400 magnification.

Results. In the tissues of a "young" endometrioid cyst, macrophages of the stroma of the endometrioid lining have positive correlations with macrophages of other zones. The structure of correlation connections of lymphocytes is absolutely identical with macrophages. Correlations in the tissues of a "mature" endometrioid cyst between macrophages in different zones retain their number, location, and nature, but their strength changes. Correlations between lymphocytes no longer go side by side with macrophages, but still retain some similarities. Macrophages in all the studied areas of the "old" endometrioid cyst no longer form correlations with each other. The only correlation between uterine epithelial lymphocytes and endometrioid lining stroma lymphocytes remains, changing the direction from negative to positive. Positive correlations are observed between granulocytes in the studied areas, regardless of the type of endometrioid cyst.

Conclusions. Macrophages are the cell center that regulates the homeostasis of endometrioid heterotopia, whose polarization during the evolution of the endometrioid cyst, aimed at eliminating the consequences of circulatory disorders, leads to depletion of the pool of endometrium-associated macrophages. Lymphocytes act as macrophages of the cell subordinate to the structure. Granulocyte infiltration as a manifestation of a classical acute inflammatory reaction from the theca stroma of the ovary during aging cysts overcomes the barrier in the form of a fibrous layer on the border of the theca and stroma of endometrioid heterotopy that causes the macrophages to activate fibrosis, causing compaction, which leads to disruption of blood supply to the tissue of endometrioid heterotopias, followed by gradual atrophy of the endometrial lining until its complete disappearance.

Keywords: endometriosis, macrophages, lymphocytes, granulocytes

Введение

Эндометриоз – заболевание, характеризующееся локализацией функционирующей ткани эндометрия за пределами полости матки. [10]. Данная патология может поражать различные анатомические области. Наиболее часто наблюдается вовлечение яичников и тазовой брюшины, однако известны и более редкие клинические случаи эндометриоза почки или печени [5]. Поражение ткани яичника эндометриоидной гетеротопией (ЭГ) неблагоприятно сказывается на репродуктивном статусе женщин, что требует более глубокого понимания этиопатогенеза данной патологии, который, к сожалению, до сих пор является предметом дискуссий. Диагностика эндометриоидных кист яичника с момента появления симптомов может занять в среднем 7-8 лет, что приводит к необратимому повреждению тканей. Помимо этого, длительный период течения данной патологии откладывает отпечаток и на морфологию самой эндометриоидной кисты, которая в результате может трансформироваться в так называемую «склерозированную эндометриоидную кисту яичника» [1]. Согласно современным представлениям, в формировании ЭГ активно принимает участие противовоспалительная субпопуляция макрофагов (M2) [2], что требует более детального понимания взаимодействия взаимодельствия клеточных популяций, формирующих клеточное микроокружение ЭГ. Детальное понимание патоморфоза ЭГ несомненно поможет найти «ахиллесову пяту» в патогенезе данной патологии и разработать схемы патогенетической терапии, тем самым приблизив решение проблемы эндометриоз-ассоциированного бесплодия.

Цель исследования – оценить особенности расположения, характера и силы корреляционных связей между клеточными популяциями в стенке «молодой», «зрелой» и «старой» эндометриоидной кисты; сравнить изменение структуры корреляционных связей в исследуемых группах.

Методика

В исследование были включены 57 пациенток с гистологически верифицированным диагнозом «эндометриоидная киста яичника» (средний возраст – 33,5 лет в возрастном интервале от 19 до 47 лет), находившиеся на лечении в гинекологическом отделении ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Смоленска в 2018 году. Гистологическое исследование операционного материала с окраской гематоксилином и эозином проводилось на базе отделения клинической патологии №2 имени профессора В.Г. Молоткова ОГБУЗ «Смоленский областной

институт патологии». Предварительно на основании ряда морфологических признаков все исследуемые эндометриоидные кисты были поделены на «молодые», «зрелые» и «старые» (рис. 1).

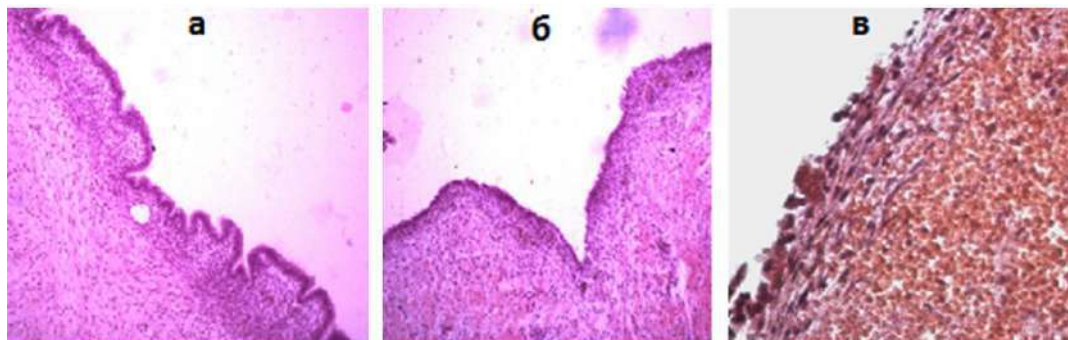


Рис. 1. Морфологическая картина различных типов эндометриоидных кист яичника: а – «молодая» эндометриоидная киста; б – «зрелая» эндометриоидная киста; в – «старая» эндометриоидная киста

В стенке эндометриоидной кисты после окраски гематоксилином и эозином на увеличении $\times 400$ подсчитывали количество лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов и макрофагов в 10 полях зрения для каждой гистологической области, обозначенные как ЗОНА 1 – маточный эпителий; ЗОНА 2 – строма эндометриоидной выстилки; ЗОНА 3 – фиброзная прослойка (рис. 2).

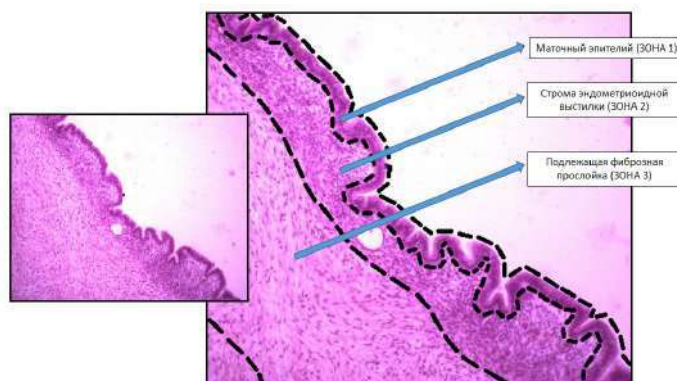


Рис. 2. Условные обозначения исследуемых гистологических областей стенки эндометриоидной кисты яичника.

На рис. 3 представлены пояснения к нижележащим схематичным изображениям структуры корреляционных связей в тканях исследуемых эндометриоидных кист.



Рис. 3. Условные обозначения для встречающихся далее по тексту схематических изображений структур корреляционных связей в тканях эндометриоидных кист

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы STATISTICA 10.0. Для сравнения параметров в нескольких исследуемых группах и количественных показателей

клеточных популяций в нескольких исследуемых группах использовали критерий Краскелла-Уолиса (H). Поиск корреляционных связей между морфологическими структурами проведен с использованием критерия ранговой корреляции Спирмена (R), оценивая результаты по шкале Чеддока. Результаты считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Представив ткань эндометриозной кисты яичника в качестве биологической системы, следует подразумевать иерархичный порядок взаимоотношений ее составных элементов, где одни клеточные популяции выступают в роли управляющих структур, а другие – им подчиняющихся [3]. В ткани нормального эндометрия из-за многообразия функций центром регуляции гомеостаза являются макрофаги, которые управляют изменениями кооперации клеточных элементов в эндометрии на протяжении менструального цикла [4]. Некоторые исследователи даже считают, что эндометриоз – это и вовсе болезнь макрофагов [6].

Корреляционные связи клеточного микроокружения «молодой» эндометриозной кисты. «Молодая» эндометриозная киста имеет наиболее сохраненную гистоархитектонику своей выстилки: покровный маточный эпителий высокий с вытянутыми гиперхромными ядрами, в строме эндометриозной выстилки можно встретить маточные железы. Строма эндометриозной выстилки преимущественно инфильтрирована макрофагами и лимфоцитами с примесью небольшого количества нейтрофилов и единичных эозинофилов. Фиброзная прослойка, отделяющая ЭГ от тека-стромы яичника, представлена рыхлой соединительной тканью с неравномерно выраженными очагами уплотнения за счет склерозирования.

Выявлены положительные корреляционные связи между макрофагами в строме эндометриозной выстилки и макрофагами других зон, однако между внутриэпителиальными макрофагами и макрофагами в подлежащей фиброзной прослойке корреляционная связь отсутствует (рис. 4). Следовательно, именно строма эндометриозной выстилки является основным местом локализации эндометрий-ассоциированных макрофагов, откуда они распространяются в маточный эпителий и подлежащую фиброзную прослойку.

Что касается лимфоцитов, то структура их корреляционных связей абсолютно идентична с макрофагами по количеству, расположению, характеру и силе (рис. 4). Если рассматривать макрофаги как управляющий гомеостазом клеточный центр, то лимфоциты являются подчиненной ему клеточной структурой, также направленной на поддержание гомеостаза ЭГ. Интересно, что внутриэпителиальных макрофагов и лимфоцитов в «молодых» эндометриозных кистах достоверно больше, чем в «зрелых» и «старых» (табл. 1).

Таблица 1. Сравнение количественных показателей клеток микроокружения в стенке «молодой», «зрелой» и «старой» эндометриозной кисты

Kruskal-Wallis H-test, $p < 0,05$			Типы эндометриозных кист и ранговые значения описываемого параметра		
Зоны	Rank Sum	H; p	«молодая»	«зрелая»	«старая»
Зона 1	Лимфоциты	$H=29,80; p < 0,00001$	10484,500	7812,000	6013,500
	Макрофаги	$H=21,45; p < 0,00001$	9283,000	6361,500	8665,500
	Нейтрофилы	$H=20,47; p < 0,00001$	8974,500	9199,500	6136,000
Зона 2	Лимфоциты	$H=38,03; p < 0,00001$	6579,000	11156,500	6574,500
	Макрофаги	$H=12,62; p=0,0018$	6616,000	8991,500	8702,500
	Нейтрофилы	$H=13,25; p=0,0013$	8974,500	9199,500	6136,000
	Эозинофилы	$H=10,19; p=0,0061$	8244,500	9102,000	6963,500
Зона 3	Нейтрофилы	$H=17,10; p=0,0002$	8566,000	9719,000	6025,000
	Эозинофилы	$H=11,65; p=0,0029$	8081,000	9178,500	7050,500

Между гранулоцитами в исследуемых зонах также прослеживаются положительные корреляционные связи, они определяются как между нейтрофилами и эозинофилами различных зон, так и между нейтрофилами и эозинофилами в пределах одной зоны и между зонами (рис. 4). Необходимо помнить, что формирование ЭГ любой локализации неизбежно будет сопровождаться

повреждением подлежащих тканей, где в ответ на альтерацию незамедлительно произойдет активация острой воспалительной реакции. Значительные различия в структуре корреляционных связей, формируемых гранулоцитами, указывают на отличие их функции: если макрофаги и лимфоциты направлены на поддержание гомеостаза ЭГ, то гранулоциты ответственны за реализацию острого воспаления в месте прикрепления ЭГ и воспринимают ее как фактор альтерации, который подлежит ликвидации.

Несмотря на то, что многие исследования говорят о наличии дисбаланса в работе иммунной системы при эндометриозе в виде снижения цитотоксичности NK-клеток и нейтрофилов в отношении гемато-эндометриального конгломерата [8, 9], стоит помнить, что эндометрий не является забарьерной тканью и, вероятнее всего, не будет являться объектом уничтожения для вышеперечисленных клеточных популяций. Однако острая воспалительная реакция направлена в первую очередь на устранение фактора альтерации, что негативно отразится на гомеостазе формирующейся ЭГ, поэтому требуется некая структура, защищающая ткань ЭГ от этого влияния. В стенке «молодых» эндометриозных кист количество гранулоцитов было незначительным, что говорит об отграничении ЭГ от ткани органа (в нашем случае – тека-стромы) посредством формирования фиброзной прослойки. Подобная структура, несмотря на свою барьерную функцию, должна также не противодействовать васкуляризации ткани ЭГ; поэтому на этом этапе подлежащая фиброзная прослойка состоит из рыхлой соединительной ткани с участками неравномерного ее уплотнения, а значительное количество корреляционных связей между клеточными популяциями в тканях «молодой» эндометриозной кисты яичника задействует подлежащую фиброзную прослойку. Подобная структура корреляционных связей говорит о значимости данной гистологической структуры для поддержания гомеостаза ткани ЭГ.

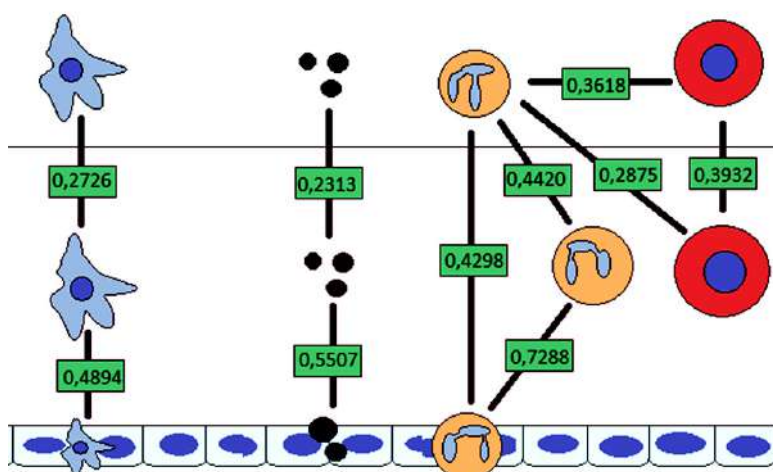


Рис. 4. Корреляционные связи между одноименными клеточными популяциями в стенке «молодой» эндометриозной кисты

Структура корреляционных связей клеточного микроокружения «зрелой» эндометриозной кисты. Отличия «зрелой» эндометриозной кисты от «молодой» заключаются в следующем: поверхность эндометриозной выстилки становится ровной и больше не имеет сосочковых выростов. Покровный маточный эпителий уплощен, ядра эпителиоцитов менее интенсивно окрашены; эпителий обильно инфильтрирован макрофагами, лимфоцитами и нейтрофилами. Строма эндометриозной выстилки имеет более выраженную полиморфноклеточную инфильтрацию; преимущественно вокруг сосудов имеются группы сидерофагов, возрастает плотность инфильтрации нейтрофилами и эозинофилами. Маточные железы в строме эндометриозной выстилки отсутствуют. Подлежащая фиброзная прослойка, отделяющая ЭГ от тека-стромы яичника, представлена плотной соединительной тканью без прослоек рыхлой соединительной ткани, как это наблюдалось в «молодой» эндометриозной кисте яичника.

В структуре корреляционных связей между одноименными клеточными популяциями в тканях «зрелой» эндометриозной кисты также прослеживаются значительные изменения в сравнении с таковой для «молодой» кисты (рис. 5).

Корреляционные связи между макрофагами в различных зонах сохраняют свое количество, расположение и характер, однако меняется их сила. Так между внутриэпителиальными макрофагами и макрофагами стромы эндометриозной выстилки она значительно ослабевает, в то время, как между макрофагами стромы эндометриозной выстилки и подлежащей фиброзной

прослойки сила связи, наоборот, возрастает. Ослабление силы связи между макрофагами стромы эндометриоидной выстилки и внутриэпителиальными макрофагами совпадает с результатами описательной микроскопии – внутренняя поверхность кисты теряет сосочковые выросты в поверхностных отделах, а маточный эпителий значительно уплощается. ЭГ, реагируя на циклические изменения гормонального фона, способны менструировать. Данный процесс может пройти бесследно для любой поверхностно лежащей ЭГ, но не для эндометриоидной кисты яичника.

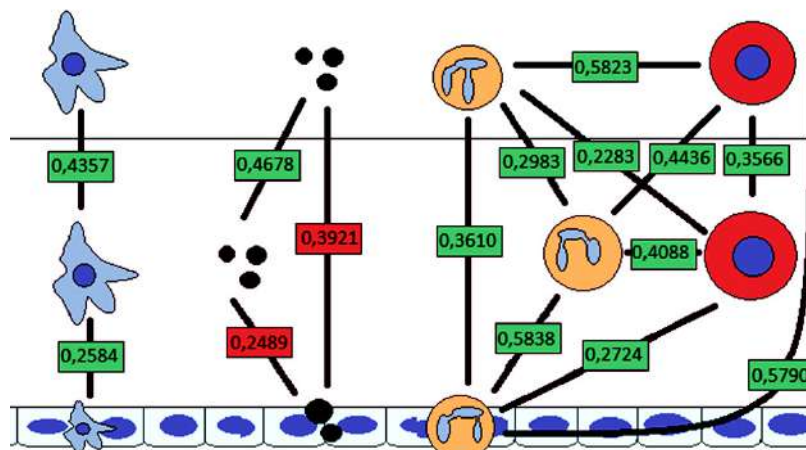


Рис. 5. Корреляционные связи между одноименными клеточными популяциями в тканях «зрелой» эндометриоидной кисты

По сути, все продукты менструального распада оказываются заключенными в ограниченной полости без возможности выхода, что с каждой последующей менструацией повышает давление внутри кисты. Подобные условия неблагоприятно сказываются на эндометриоидной выстилке в виду того, что постоянное давление провоцирует гипоксию с последующим формированием склеротических изменений в данной области, что также отражается и на подлежащей фиброзной прослойке. Данные изменения создают неблагоприятный фон для нормального функционирования макрофагального клеточного центра. Следовательно, атрофия поверхностного отдела эндометриоидной выстилки кисты яичника индикатор того, что макрофагальный клеточный центр уже не в состоянии поддерживать ее гомеостаз на должном уровне. В свою очередь формирование связи большей силы между макрофагами стромы эндометриоидной выстилки и подлежащей фиброзной прослойке говорит об усилении влияния макрофагального клеточного центра на барьерную структуру, что, вероятно, отражает несостоятельность ее функции к этому моменту. И действительно, при оценке гистологических срезов наблюдается значительное уплотнение подлежащей фиброзной прослойки, в которой уже не встречаются участки рыхлой соединительной ткани; помимо этого, определяется значительное увеличение количества гранулоцитов во всех зонах стенки эндометриоидной кисты (табл. 1), поэтому можно предположить, что барьерная функция фиброзной прослойки действительно нарушена.

Уплотнение фиброзной прослойки на границе тека-стромы и ткани ЭГ – это вынужденная мера макрофагального клеточного центра для сохранения гомеостаза ЭГ, однако в последующем это приведет к более тяжелым последствиям – к нарушению кровоснабжения ЭГ, для коррекции которых необходимы сидерофаги, которые в тканях «зрелой» эндометриоидной кисты определяются в большом количестве. Макрофагальный клеточный центр бросает все силы на ликвидацию нарушений кровообращения и не может уже контролировать работу лимфоцитов, ранее находившихся под его надзором. Поэтому в ткани «зрелой» эндометриоидной кисты корреляционные связи между лимфоцитами разных зон уже не идут бок о бок с макрофагами, однако все еще сохраняют некоторые сходства. Так направление корреляционной связи между лимфоцитами в эпителии и строме эндометриоидной выстилки меняется с положительного на отрицательное. Сохраняются и увеличиваются по силе положительные корреляционные связи лимфоцитов стромы эндометриоидной выстилки и подлежащей фиброзной прослойке аналогично макрофагам. Кроме этого, появляется новая корреляционная связь между лимфоцитами маточного эпителия и подлежащей фиброзной прослойки.

Что касается структуры корреляционных связей гранулоцитов, то в сравнении с «молодой» эндометриоидной кистой в тканях «зрелой» эндометриоидной кисты количество положительных корреляционных связей увеличивается с шести до десяти, но сопровождается ослаблением их силы. На данном этапе развития эндометриоидной кисты и нейтрофилы, и эозинофилы в каждой

исследованной зоне формируют все возможные варианты корреляционных связей, при этом все они положительные.

Структура корреляционных связей клеточного микроокружения «старой» эндометриоидной кисты. В ходе эволюции «старая» эндометриоидная киста также приобретает ряд морфологических особенностей. Поверхностный отдел эндометриоидной выстилки становится ровным и не имеет сосочковых выростов; покровный маточный эпителий уплощен, а местами полностью отсутствует; внутриэпителиально по-прежнему располагается множество макрофагов, лимфоцитов и нейтрофилов. Строма эндометриоидной выстилки в сравнении со «зрелой» кистой истончена, имеет схожую по плотности полиморфноклеточную инфильтрацию; сидерофаги теперь располагаются не только вокруг сосудов микроциркуляторного русла, но и в более отдаленных фрагментах стромы, в том числе и в подлежащей фиброзной прослойке. Маточные железы в пределах стромы эндометриоидной выстилки отсутствуют. Подлежащая фиброзная прослойка, представлена исключительно плотной соединительной тканью.

В ходе «старения» эндометриоидной кисты происходит деструкция корреляционных связей между клеточными популяциями ее стенки, что отражает нарушение большинства гистофизиологических процессов, направленных на поддержание гомеостаза ЭГ, в первую очередь за счет нарушения кровоснабжения (рис. 6).

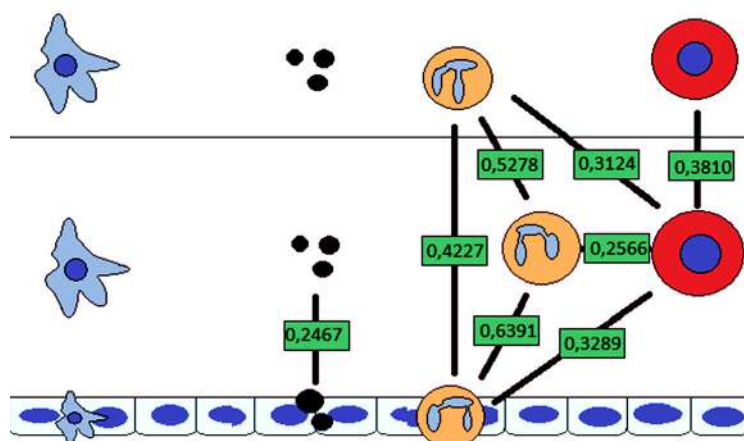


Рис. 6. Корреляционные связи внутри каждой клеточной популяции в тканях «старой» эндометриоидной кисты

Макрофаги во всех исследуемых зонах больше не формируют корреляционных связей между собой. Пул резидентных эндометрий-ассоциированных макрофагов полностью истощен с поляризацией в тип M1 и последующим образованием сидерофагов. Единичные макрофаги больше не способны поддерживать гомеостаз ЭГ, что отражается на ее морфологии в виде уплощенного покровного маточного эпителия, отсутствующего в некоторых полях зрения, истончения стромы эндометриоидной выстилки и продолжающимся уплотнением фиброзной прослойки. Требуется особые механизмы для постоянного поддержания количества резидентных макрофагов с учетом их органной специфичности [10], что в норме имеет место в эутопически расположенном эндометрии в отличие от аномально расположенной ЭГ. Таким образом, в отсутствие обновления пула эндометрий-ассоциированных макрофагов ЭГ со временем обречена на гибель за счет истощения макрофагального клеточного центра поддержания гомеостаза.

Сохраняется единственная корреляционная связь между лимфоцитами маточного эпителия и лимфоцитами стромы эндометриоидной выстилки, при этом направление ее меняется с отрицательного на положительное. Между нейтрофилами и эозинофилами сохраняются исключительно положительные корреляционные связи, однако их количество снижается с десяти до семи. В результате на стадии «старой» эндометриоидной кисты происходит разрушение большинства морфофункциональных структур, направленных на поддержание гомеостаза ЭГ.

Заключение

Макрофаги являются клеточным центром, регулирующим гомеостаз эндометриоидной гетеротопии, их поляризация в процессе эволюции эндометриоидной кисты, направленная на элиминацию последствий нарушения кровообращения, приводит к истощению пула эндометрий-ассоциированных макрофагов. Лимфоциты, первоначально выполняющие роль подчиняющейся структуры, постепенно утрачивают большинство своих корреляционных связей, что также отражает критическое нарушение гомеостаза в тканях «старой» эндометриоидной кисты. Гранулоцитарная инфильтрация как проявление классической острой воспалительной реакции со стороны тека-стромы яичника в ходе старения кисты преодолевает барьер в виде фиброзной прослойки на границе тека-стромы и эндометриоидной гетеротопии, что заставляет макрофаги активировать фиброобразование, вызывая ее уплотнение, приводя к нарушению кровоснабжения ткани эндометриоидной гетеротопии с последующей постепенной атрофией эндометриоидной выстилки вплоть до ее полного исчезновения.

Литература (references)

1. Нейштадт Э.Л., Ожиганова И.Н. Опухоли яичника. – СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2017. – 352 с. [Nejshtadt E.L., Ozhiganova I.N. *Opuholi yaichnika*. Tumors of the ovary. – SPb: ООО «Idatel'stvo FOLIANT», 2017. – 352 p. (in Russian)]
2. Украинец Р.В., Корнева Ю.С. Перитонеальные макрофаги – ключевое звено в становлении, прогрессировании и поддержании эндометриоидных гетеротопий и развитии эндометриоз-ассоциированного бесплодия (обзор литературы). // Проблемы репродукции. – 2019. – Т.25, №3. – С. 51-56. <https://doi.org/10.17116/repro20192503151>. [Ukraine R.V., Korneva Yu.S. *Peritoneal'nye makrofagi – klyuchevoe zveno v stanovlenii, progressirovanii i podderzhanii endometrioidnyh geterotopij i razvitii endometrio-associirovannogo besplodiya (obzor literatury)*. Peritoneal macrophages are a key link in the formation, progression and maintenance of endometrioid heterotopias and the development of endometriosis – associated infertility (literature review) // Problemy reprodukcii. – 2019. – V.25, N3. – P. 51-56. (in Russian)]
3. Украинец Р.В., Корнева Ю.С., Доросевич А.Е. Гематоэндометриальный конгломерат и изменение его микроокружения как первичный этап формирования эндометриоза брюшины. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т.19, №4. – С. 37-41. <https://doi.org/10.17116/rosakush20191904137>. [Ukraine R.V., Korneva Yu.S., Dorosevich A.E. *Gematoendometrial'nyj konglomerat i izmenenie ego mikrookruzeniya kak pervichnyj etap formirovaniya endometrioza bryushiny*. Hemato-endometrial conglomerate and changes in its microenvironment as the primary stage of peritoneal endometriosis formation. // Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. – 2019. – V.19, N4. – P. 37-41. (in Russian)]
4. Украинец Р.В., Корнева Ю.С., Доросевич А.Е. Макрофаг – центральное звено коммуникационной системы ткани эндометрия. // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2019. – Т.8, №4. – С. 74-80. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2019-8-4-74-80> [Ukraine R.V., Korneva Yu.S., Dorosevich A.E. *Makrofag – central'noe zveno kommunikacionnoj sistemy tkani endometriya*. Macrophage is the Central link of the endometrial tissue communication system // Zhurnal anatomii i gistopatologii. – 2019. – V.8, N4. – P. 74-80. (in Russian)]
5. Badri A.V., Jennings R., Patel P., Eun D.D. Renal Endometriosis: The Case of an Endometrial Implant Mimicking a Renal Mass // Journal of Endourology Case Reports. – 2018. – V.4, N1. – P. 176-178.
6. Capobianco A., Rovere-Querini P. Endometriosis, a disease of the macrophage // Frontiers in Immunology. – 2013. – V.28, N4. – P. 9.
7. Clark D.A., Dmetrichuk J.M., Dhesy-Thind S. et al. Soluble CD200 in secretory phase endometriosis endometrial venules may explain endometriosis pathophysiology and provide a novel treatment target // Journal of Reproductive Immunology. – 2018. – V.129. – P. 59-67.
8. Hogg C., Horne A.W., Greaves E. Endometriosis-Associated Macrophages: Origin, Phenotype, and Function. // Frontiers in Endocrinol (Lausanne). – 2020. – V.11. – P. 7.
9. Riccio Ld.Gc., Santulli P., Marcellin L. et al. Immunology of endometriosis. // Best Practice & Research: Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2018. – V.50. – P. 39-49.
10. Sourial S., Tempest N., Napangama D.K. Theories on the pathogenesis of endometriosis // International Journal of Reproductive Medicine. – 2014. – P. 179515.

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

Роман Вадимович Украинец – ассистент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-патологоанатом ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии». E-mail: ukrainets.roman@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616-006.04

14.01.12 Онкология 14.03.09 Клиническая аллергология, иммунология

DOI: 10.37903/vsgma.2021.1.23

ДОСТОВЕРНОСТЬ ИММУНОХИМИЧЕСКОГО МЕТОДА FOB GOLD В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА© Соловьев В.И.¹, Иванова А.И.¹, Семкина Е.Н.²¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²Смоленский областной онкологический клинический диспансер, Россия, 214000, Смоленск, ул. Маршала Жукова, 19*Резюме*

Цель. Определить достоверность иммунохимического метода выявления скрытой крови в кале в ранней диагностике колоректального рака.

Методика. Тест FOB GOLD позволяет точно определить количественное содержание гемоглобина (Hb) в кале. Пациентам не требуется соблюдать специальную диету или менять свой образ жизни. Метод основан на реакции агглютинации антиген-антитело между присутствующим в образце гемоглобином человека и анти-гемоглобин-антитело на латексных частицах [6]. Интерпретация результатов: референсные значения – 0-50 нг/мл (норма). При результатах 50-100 нг/мл – «серая зона», необходимо уточнение диагноза дополнительными методами диагностики, наблюдение в течении 3 месяцев, с последующей пересдачей анализа. Если показатель >100 нг/мл – высокая вероятность наличия злокачественного новообразования (ЗНО), для уточнения диагноза требуется проведение колоноскопии [8]. В работе использовались сведения официальной учётно-отчетной медицинской документации Смоленской области, имеющиеся в ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер» (СООКД). Пациенты разделены на группы в зависимости от возраста, пола, стадии процесса и были сопоставимы по этим критериям. Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы StatSoft «Statistica 10.0» с использованием t-критерия Стьюдента, коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты. Методика FOB GOLD позволяет заподозрить наличие не только колоректального рака (КРР), но и предраковых заболеваний (полипы), а также фоновых состояний (дивертикулез, геморрой, колит).

Заключение. Фекальный иммунохимический метод FOB GOLD, применяемая в новом исследовании кала на скрытую кровь позволяет повысить точность диагностики по сравнению с существующим аналогом – бензидиновой пробой. Иммунохимический метод показывает более высокую специфичность в выявлении кровотечений на уровне ободочной и прямой кишок, и, в тоже время, нечувствителен к скрытым кровотечениям в верхних отделах желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: метод FOB GOLD, скрининг, ранняя диагностика, колоректальный рак

THE VALIDITY OF THE IMMUNOCHEMICAL METHOD FOB GOLD IN THE EARLY DIAGNOSIS OF COLORECTAL CANCER

Soloviev V.I.¹, Ivanova A.I.¹, Semkina E.N.²¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoy str., Smolensk, 214019, Russia²Smolensk regional clinical oncologic dispensary, 19, Marshala Zhukova St., Smolensk, 214000, Russia*Abstract*

Objective. Determine the validity of the immunochemical method for detecting fecal occult blood in the early diagnosis of colorectal cancer.

Methods. The FOB GOLD test accurately quantifies the haemoglobin (Hb) content of stool. Patients do not need to follow a special diet or change their lifestyle. The method is based on an antigen-antibody agglutination reaction between human haemoglobin present in the sample and an anti-haemoglobin-antibody on latex particles [6]. Interpretation of results: reference range – 0-50 ng/ml (normal range). With the results of 50-100 ng/ml – “grey area”, it is necessary to specify the diagnosis with additional diagnostic methods, follow-up for 3 months, and follow-up test. If the value is >100 ng/ml – it is a high probability of a malignant neoplasm (MNO). In that case a colonoscopy is required to specify the diagnosis [8]. In the study there were used the information from the official medical records and reports of the Smolensk region available in the Regional State Funded Healthcare Facility "Smolensk Regional Oncological Clinical Dispensary" (SROCD). The patients were divided into groups depending on age, gender, stage of the process and were compared according to these criteria. Statistical processing of the results was carried out using the StatSoft computer program "Statistica 10.0" using the Student's t-test, Spearman's rank correlation coefficient.

Results. The FOB GOLD method allows to suspect the presence of not only colorectal cancer (CRC), but also pre-malignant conditions (polyps), as well as underlying medical conditions (diverticulosis, haemorrhoids, colitis).

Conclusions. The fecal immunochemical method FOB GOLD, used in a new analysis of feces for occult blood, improves the diagnostic accuracy in comparison with the existing analogue - the benzidine test. The immunochemical method shows a higher specificity in detecting bleeding at the level of the colon and rectum, and, at the same time, it is unsusceptible to occult bleeding in the upper gastrointestinal tract.

Keywords: FOB GOLD method, screening, early diagnosis, colorectal cancer

Введение

В общей структуре онкозаболеваемости колоректальный рак (КРР) занимает 2 место. Только в 2018 г. зарегистрировано 2,1 млн. новых случаев этого заболевания. Наибольший показатель заболеваемости КРР наблюдается в Азии (Япония, Кувейт и Израиль) и Восточной Европе (Чехия, Словения и Словакия), что связывают с увеличением распространенности факторов риска его развития (малоподвижный образ жизни, большое количество животных жиров в рационе) [5].

В России в 2019 г. КРР прочно занимал 3-ю позицию (275,7 на 100 000 населения). С 2009 по 2019 гг. частота встречаемости возросла в 1,5 раза [2]. Одногодичная летальность составляет 25%. Причиной такого состояния является диагностика заболевания на поздних (III-IV) стадиях, когда пятилетняя переживаемость возможна лишь у 1/3 пациентов [4].

В Смоленской области распространенность злокачественных новообразований (ЗНО) толстой кишки составляет 145,7 случаев на 100 тыс. населения. Летальность на первом году жизни – 25%, так как КРР у 50% больных диагностируется в III-IV стадиях [3].

Становится очевидным, что высокая смертность и одногодичная летальность больных КРР является следствием несовершенства методов ранней диагностики. Радует тот факт, что в последнее время стал доступным скрининговый метод FOB GOLD, который позволяет заподозрить наличия опухоли в толстой кишке.

Цель исследования – определение достоверности иммунохимического метода выявления скрытой крови в кале в ранней диагностике колоректального рака.

Методика

Тест FOB GOLD позволяет точно определить количественное содержание гемоглобина (Hb) в кале. Пациентам не требуется соблюдать специальную диету или менять свой образ жизни. Метод основан на реакции агглютинации антиген-антитело между присутствующим в образце гемоглобином человека и анти-гемоглобин-антитело на латексных частицах [6]. Не следует забирать образец кала в период менструаций, геморроидального кровотечения, гематурии (присутствие крови в моче) или запоров, так как кровь может попасть в кал, что приведет к ложноположительному результату [7]. Интерпретация результатов: референсные значения – 0-50 нг/мл (норма). При результатах 50-100 нг/мл – «серая зона», необходимо уточнение диагноза дополнительными методами диагностики, наблюдение в течении 3 месяцев, с последующей

пересдачей анализа. Если показатель >100 нг/мл – высокая вероятность наличия ЗНО, для уточнения диагноза требуется проведение колоноскопии [8].

Нами были проанализированы данные территориального канцеррегистра Смоленской области и изучена официальная учетно-отчетная медицинская документация за временной интервал с 1 февраля 2019 по 1 октября 2020 г. (операционные журналы, истории болезни и амбулаторные карты) пациентов, подвергшихся скринингу, которые были разделены по полу, возрасту и стадии процесса. Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы StatSoft «Statistica 10.0» с использованием t-критерия Стьюдента, коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

В скрининге в период с 1 февраля 2019 г. по 1 октября 2020 г. приняли участие 28 лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) области, в том числе 23 ЦРБ и 5 поликлиник города Смоленска, специалистами которых взято 11133 образца, которые доставлены в СООКД для определения количественного содержания Нб в кале.

При анализе результатов исследования установлено, что у 1035 пациентов из 11133(9,3%) определялась высокая вероятность наличия ЗНО толстой кишки, оказалось, что удельный вес жителей сельских районов превалировал над жителями города Смоленска (85%). Количество женщин было в 2 раза больше (табл. 1).

Таблица 1. Количество пациентов с концентрацией Нб в кале > 100 нг/мл

Медицинское учреждение	Женщины		Мужчины	
	А.ч	%	А.ч	%
ЦРБ	588	56,8	292	28,2
Поликлиники г. Смоленска	89	8,6	66	6,4
Всего:	677	65,4	358	34,6
Итого:	1035			

Результаты исследования показали, что в 79,3% случаев самая высокая вероятность наличия опухоли толстой кишки определялась в возрастном интервале 55-75 лет, а гендерной разницы установить не удалось ($p>0,05$). К большому сожалению 83 (8%) пациента, направленных на углубленное обследование отказались от проведения колоноскопии, а 719 (69,5%), взявших направление на исследование не явились (табл. 2). Из них 5(0,7%) больных, через 8,6 месяца госпитализированы в СООКД по поводу осложнений КРР (кишечная непроходимость, кровотечения, перфорация).

Таблица 2. Формирование групп для углубленного обследования у лиц с высоким риском ЗНО

Принцип формирования	Женщины		Мужчины	
	А.ч	%	А.ч	%
Явились на колоноскопию	142	21	89	25
Отказ от колоноскопии	49	7,2	34	9,6
Не явились на колоноскопию	486	71,8	233	65,4
Всего:	677	100	356	100
Итого:	1035			

Из 1035 пациентов с высоко концентрацией Hb в кале, на эндоскопическое исследование причем 231 (22,3%): женщин – 142 (21,3%); мужчин – 89 (24,9%). Среди мужчин и женщин превалировал возрастной интервал от 60 до 70 лет (средний возраст 65). Гендерной разницы не установлено ($p>0,05$). Видеоколоноскопии проводились на базе СООКД. Подготовка к исследованию начиналась за 3 суток и заключалась в соблюдении диеты (исключение овощей и фруктов, снижение объема принимаемой пищи). Накануне манипуляции пациентам были назначены препараты Фортранс или Мовипреп по стандартной схеме подготовки к исследованию. Качество подготовки к колоноскопии оценивали по Бостонской шкале [1]. Установлено, что жители сельских районов в 3,8 раза чаще приходили на эндоскопическое исследование: женщин в 1,6 раза было больше.

При анализе результатов колоноскопии оказалось, что у 69 (29,9%) пациентов была выявлена неонкологическая патология (колит, геморрой, дивертикулез). Наличие полипов определялось в 113 (48,9%) случаях, причем мужчин было 69 (52,2%), женщин – 54 (47,7%). ЗНО обнаружены у 48 (20,8%), из них мужчин – 13 (27%), женщин – 35 (72,9%). С наибольшей частотой КРР встречался у пациентов в возрастном интервале 60-70 лет (средний возраст 65 лет). Результаты эндоскопического обследования представлены в табл. 3.

Таблица 3. Результаты колоноскопии

Обнаруженная патология	Тест FOB GOLD Hb в кале >100 нг\мл	
	А.ч	%
Колит	23	9,9
Геморрой	35	15,1
Дивертикулез	12	5,3
Полипоз	113	48,9
КРР	48	20,8
Всего:	231	100

Установлена взаимосвязь (рис. 1) между концентрацией Hb в кале и нозологическими формами заболеваний толстой кишки ($p<0,05$). В интервале значений 39,8-112,7 нг/мл диагностируется хроническая воспалительная патология: колит, дивертикулез, геморрой, то есть пациенты с заболеваниями толстой кишки, которые должны находится на диспансерном учете у врачей – терапевтов, хирургов, гастроэнтерологов, врачей общей практики, задачей которых является разработка и проведение адекватного лечения (диета, медикаментозное лечение, санаторно-курортное лечение), направленного на снижение частоты обострений заболевания, с целью снижения степени деструкции и катаплазии эпителия. Проведение этих мероприятий уменьшает риск развития неоплазий. Представляется интересным, что значения FOB GOLD в интервале 112,7-316,4 нг/мл позволяют сформулировать контингент лиц для углубленного обследования, с целью диагностики доброкачественной опухоли толстой кишки (полипы). Пациенты с этой патологией должны находится на диспансерном учете у врачей: терапевта, врача общей практики, хирурга, гастроэнтеролога, онколога, целью которых является разработка мероприятий, направленных на снижение риска развития неоплазий, путей проведения адекватного лечения (медикаментозное, хирургическое) и динамическим наблюдением за состоянием пациента, за счет проведения гистологических, эндоскопических, рентгенологических методов диагностики. Таким образом, регулярное проведение иммунохимического метода FOB GOLD может определить программу действий кабинетов профилактики городских поликлиник и ЦРБ по оздоровлению населения.

Основополагающим моментом программы является формирование этапности оказания специализированной онкологической помощи, то есть разработка маршрутизации больного. Следующей задачей является формирование у врачей первичного звена онкологической настороженности в отношении своих пациентов. Это значит, что участковые врачи-терапевты и врачи общей (семейной) практики должны убеждать и стимулировать своих пациентов пройти профилактическое обследование на предмет поиска онкологических заболеваний.

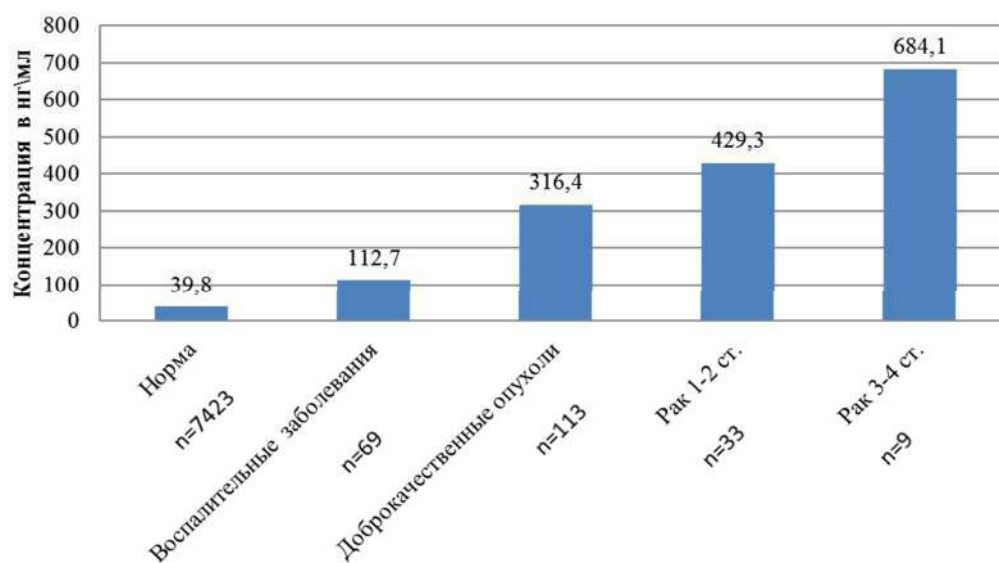


Рис. 1. Средняя концентрация Hb в кале у больных с различной патологией толстой кишки

После проведения колоноскопии, биопсии с гистологическим исследованием 48 пациентов были направлены на лечение в стационары СООКД, но явились на госпитализацию 42 человека. Из них мужчин – 10 (23,8%), женщин – 32 (76,2%). Установлено, что среди госпитализированных пациентов с КРП степень распространенности опухоли преимущественно соответствовала I-II стадии (78,5%). Так же определена средняя концентрация Hb в зависимости от степени распространенности опухоли (табл. 4): I стадия – 514,7 нг/мл; II стадия – 642,7 нг/мл; III стадия – 511,3 нг/мл; IV стадия – 572,2 нг/мл.

Таблица 4. Зависимость показаний метода FOB GOLD от степени распространенности опухоли

Стадия КРП	Количество выявленных		Средние значения уровня Hb в кале (нг/мл)
	А.ч	%	
I стадия	19	45,2	514,7
II стадия	14	33,4	642,7
III стадия	4	9,5	511,3
IV стадия	5	11,9	572,2
Всего:	42	100%	

В период с 1 февраля 2019 года по 1 октября 2020 года от ЗНО толстой кишки умерло 4 человека, из них женщин – 3 (75%); мужчин – 1 (25%).

Клинические случаи.

Больная А. из Сафоново 1951 г. р. сдала анализ на скрытую кровь методом FOB GOLD в июне 2019 г., уровень Hb в кале >100 нг/мл, от дальнейшего обследования отказалась. Умерла от распространенного ЗНО прямой кишки в декабре 2019 г.

Больная Б. из Сычевки 1950 г. р. сдала анализ на скрытую кровь методом FOB GOLD в июне 2019 г., уровень Hb в кале >100 нг/мл, от дальнейшего обследования в СООКД отказалась. На обследования поехала в НИИ им. Герцена города Москвы, там установили ЗНО поперечно-ободочного отдела толстой кишки (Т3NхM1), IV клиническая группа. Через 1,5 месяца пациентка скончалась.

Больная В. из Вязьмы 1950 г. р. сдала анализ на скрытую кровь методом FOB GOLD в августе 2019 г., уровень Hb в кале >100 нг/мл, прошла углубленное обследование (колоноскопию), было установлено ЗНО поперечно отдела ободочной кишки. Пациентке проведено хирургическое

лечение в СООКД только 05.12.2019: гемиколэктомия правосторонняя. 12.01.2020 пациентка умерла от ЗНО ободочной кишки (Т2N0M0).

Пациент Г. из Гагарина 1950 г. р. сдал анализ на скрытую кровь методом FOB GOLD в январе 2019 г., уровень Нб в кале >100 нг/мл. Пациенту проведена колоноскопия, было установлено ЗНО ободочной кишки неустановленной локализации. Проведено химиотерапевтическое лечение. Однако 22 июля 2020 г. пациент умер от ЗНО ободочной кишки (Т3N2M0).

Выводы

1. Иммунохимический метод FOB GOLD позволяет повысить точность диагностики ЗНО толстой кишки выгодно отличаясь от существующего аналога – бензидиновой пробы, проявляя более высокую специфичность в выявлении кровотечений на уровне ободочной и прямой кишок, и, в тоже время, нечувствителен к скрытым кровотечениям в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Путем сравнения данных скрининга и сведений канцеррегистра о госпитализированных в СООКД в период с 1 февраля 2019 г. по 1 октября 2020 г. подтверждена достоверность метода FOB GOLD в ранней диагностике ЗНО.
2. Установлена взаимосвязь между уровнем Нб в кале и различными нозологическими формами заболеваний толстой кишки. Пациенты с хронической воспалительной патологией толстой кишки (колит, дивертикулез, геморрой) и предраковыми заболеваниями (полипы) должны находиться на диспансерном учете у врачей – терапевтов, хирургов, гастроэнтерологов, врачей общей практики, задачей которых является разработка и проведение адекватного лечения (диета, медикаментозное лечение, хирургическое лечение, санитарно-курортное лечение), направленного на снижение частоты обострений заболевания, с целью снижения степени деструкции и катаплазии эпителия. Проведение этих мероприятий уменьшает риск развития неоплазий. Установлена корреляция между уровнем Нб в кале и степенью распространенности ЗНО.

Литература (references)

1. Десятков Е.Н., Алиев Ф.Ш., Зуев В.Ю. и др. Колоректальный скрининг. Первые результаты // Онкологическая колопроктология. – 2017. – Т.7. – С. 31-37. [Desjatov E.N., Aliev F.Sh., Zuev V.Ju. i dr. *Onkologičeskaja koloproktologija*. Oncological coloproctology. – 2017. – Т.7. – Р. 31-37. (in Russian)]
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2019. – С. 74-81. [Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. *Sostojanie onkologičeskoj pomoshhi naseleniju Rossii v 2019 godu*. – М.: MNIOI im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii. – 2019. – Р. 74-81. (in Russian)]
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2019. – С. 66-69. [Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennye novoobrazovanija v Rossii v 2019 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. – М.: MNIOI im. P.A. Gercena -filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii. – 2019. – Р. 66-69. (in Russian)]
4. Земляной В.П., Черниковский И.Л., Иванов А.С. и др. Внедрение лапароскопических технологий в хирургию колоректального рака // Онкологическая колопроктология. – 2014. – №4. – С.16-21. [Zemljanoj V.P., Chernikovskij I.L., Ivanov A.S. i dr. *Onkologičeskaja koloproktologija*. Oncological coloproctology. – 2014. – N4. – Р. 16-21. (in Russian)]
5. Федоров В.Э. Эпидемиологические аспекты колоректального рака // Медицинский альманах ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского. – 2018. – Т.2 – С.145-147. [Fedorov V.Je. *Medicinskij al'manah FGBOU VO Saratovskij gosudarstvennyj medicinskij universitet im. V.I. Razumovskogo*. Medical Almanac of the Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. – 2018. – Т.2 – Р.145-147. (in Russian)]
6. Quintero E, Castells A, Bujanda L et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening //New England Journal of Medicine. – 2012. – V.366. – P. 697-706.
7. <http://hemltd.ru/instructions/R-5182.pdf>
8. http://www.poliklin.ru/article201103ld_26-28.php

Информация об авторах

Соловьев Владимир Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: solovyev-onk@list.ru

Семкина Елена Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент, заместитель главного врача по организационно-методической работе ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер» E-mail: semkina-onk@list.ru

Иванова Анна Ивановна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: aivanova07@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ОБЗОРЫ

УДК 616.831-008.918

14.01.05 Кардиология

DOI: 10.37903/vsgma.2021.1.24

ВНУТРИЧЕРЕПНАЯ ГИПОТЕНЗИЯ**© Рамазанов Г.Р., Шевченко Е.В., Измайлова А.М., Степанов В.Н., Ковалева Э.А.,
Муслимов Р.Ш., Петриков С.С.***Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Россия, 129090, Москва,
Большая Сухаревская площадь, 3**Резюме*

Цель. Расширение знаний о редком синдроме внутричерепной гипотензии для своевременной диагностики и эффективного лечения на основе двух клинических случаев.

Методика. Сбор, систематизация и анализ данных современных научных исследований по соответствующей проблеме.

Результаты. Внутричерепная гипотензия – это синдром, вызванный снижением давления цереброспинальной жидкости в дуральном мешке. Причиной данного состояния служит утечка цереброспинальной жидкости вследствие травмы или медицинского вмешательства, а в тех случаях, когда причину утечки обнаружить не удается, говорят о спонтанной внутричерепной гипотензии. Клинические проявления внутричерепной гипотензии включают в себя как доброкачественные симптомы, такие как постуральная головная боль, тошнота и шум в ушах, так и жизнеугрожающие состояния с угнетением уровня бодрствования. В настоящее время магнитно-резонансная томография является единственным эффективным методом диагностики внутричерепной гипотензии. Общим подходом к лечению больных с внутричерепной гипотензией является постельный режим, обильное питье, ограничение физической нагрузки.

Заключение. Внутричерепная гипотензия может быть причиной интенсивной головной боли и угнетения уровня бодрствования у пациентов, перенесших медицинское вмешательство с нарушением целостности твердой мозговой оболочки. Магнитно-резонансная томография позволяет визуализировать признаки внутричерепной гипотензии: сужение боковых желудочков, субдуральное скопление жидкости, расширение синусов твердой мозговой оболочки, уменьшение мамиллопонтинного расстояния и понтомезенцефалического угла, увеличение размеров гипофиза.

Ключевые слова: внутричерепная гипотензия; постуральная головная боль; понтомезенцефалический угол; мамиллопонтинное расстояние

INTRACRANIAL HYPOTENSION

**Ramazanov G.R., Shevchenko E.V., Izmajlova A.M., Stepanov V.N., Kovaleva E.A.,
Muslimov R.Sh., Petrikov S.S.***Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Public Healthcare Institution of Moscow Healthcare
Department, 3, Bol'shaya Suharevskaya square, 129090, Moscow, Russia**Abstract*

Objective. To expand knowledge of the rare intracranial hypotension syndrome for early diagnosis and effective treatment.

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

Results. Intracranial hypotension is a syndrome caused by a decrease of cerebrospinal fluid pressure in dural sac. Intracranial hypotension can broadly be divided into: iatrogenic and spontaneous. Iatrogenic intracranial hypotension is described as a result of cerebrospinal fluid leakage due to injury or medical intervention. Spontaneous intracranial hypotension, which is believed to be caused by an unrecognised

predisposing factor. Clinical manifestations of intracranial hypotension include both benign symptoms, such as postural headache, nausea, and tinnitus, and life-threatening conditions with lowered level of consciousness. Currently, magnetic resonance imaging is the only effective method for diagnosing intracranial hypotension. A common approach to the treatment in patients with intracranial hypotension is bed rest, increased water intake, and restriction of physical activity.

Conclusion. Intracranial hypotension can lead to intensive headache and lowered level of consciousness in patients with undergone medical intervention accompanying dural puncture. Magnetic resonance imaging allows to visualize signs of intracranial hypotension: narrowing of the lateral ventricles, subdural fluid collection, dural sinuses enlargement, decrease in mamillopontine distance and pontomesencephalic angle, pituitary gland enlargement.

Keywords: intracranial hypotension, postural headache, pontomesencephalic angle, mamillopontine distance

Введение

Внутричерепная гипотензия – это синдром, вызванный снижением давления цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) в дуральном мешке. Синдром внутричерепной гипотензии впервые описан Leriche R. в 1920 году [6]. Причиной данного состояния служит утечка ЦСЖ вследствие травмы или медицинского вмешательства, а в тех случаях, когда причину утечки обнаружить не удается, говорят о спонтанной внутричерепной гипотензии. Чаще данный синдром развивается у пациентов в возрасте от 20 до 55 лет. Женщины страдают в 2-5 раз чаще, чем мужчины [5, 14].

Клинические проявления данного синдрома включают в себя как доброкачественные симптомы, такие как постуральная головная боль, тошнота и шум в ушах, так и жизнеугрожающие состояния с угнетением уровня бодрствования [14].

Синдром внутричерепной гипотензии развивается при снижении внутричерепного давления ниже 50 мм водного столба, что затрудняет получение ЦСЖ при выполнении люмбальной пункции [3]. В то же время есть указания, что снижение давления ЦСЖ в ряде случаев выявить не удается. Это позволяет предполагать, что ведущим фактором развития синдрома внутричерепной гипотензии выступает не абсолютное снижение давления ЦСЖ, а скорость изменения ее объема. Данные о белковом и клеточном составе ЦСЖ при внутричерепной гипотензии противоречивы, но большая часть исследователей указывает на отсутствие изменений [4]. Следует отметить, что результаты анализа ЦСЖ не имеют существенного значения в постановке диагноза и выборе тактики лечения внутричерепной гипотензии. Более того, выполнение люмбальной пункции может стать причиной клинического ухудшения [1].

Головная боль при внутричерепной гипотензии носит диффузный характер, нарастает в течение 15 мин при переходе пациента из горизонтального в вертикальное положение, усиливается при ротации головы и ходьбе. Интенсивность головной боли варьирует от умеренной до выраженной. Некоторые пациенты сообщают об остром начале головной боли (по типу «громового удара»), что требует исключения субарахноидального кровоизлияния и немедленного выполнения компьютерной томография (КТ) головного мозга и церебральной ангиографии. Так как внутричерепная гипотензия часто сопровождается тошнотой, рвотой, головной болью, ригидностью задних мышц шеи, возникает необходимость исключения менингита, что так же усложняет проведение дифференциальной диагностики [8, 14].

В настоящее время магнитно-резонансная томография (МРТ) является единственным эффективным методом диагностики внутричерепной гипотензии. Характерными МР-признаками внутричерепной гипотензии являются: утолщение мозговых оболочек с равномерным накоплением контрастного агента, опущение миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие, скопление ЦСЖ в субдуральном пространстве головного мозга, увеличение размеров гипофиза [2, 14]. Более точными радиологическими МР-критериями внутричерепной гипотензии являются такие измеримые параметры как уменьшение мамиллопонтинного расстояния (менее 5,5 мм) и понтomezенцефалического угла (менее 50 градусов). Таким образом, основную роль в постановке диагноза играют характерные клинические и радиологические проявления [11, 14].

Общим подходом к лечению больных с внутричерепной гипотензией является постельный режим, обильное питье, ограничение физической нагрузки [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Специфического лечения внутричерепной гипотензии в настоящее время не существует. Однако, в случаях формирования посттравматических ликворных фистул, следует рассмотреть вопрос о нейрохирургическом вмешательстве, целью которого является закрытие дефекта твердой мозговой

оболочки. Ликвидация ликворной фистулы необходима не только для нормализации внутричерепного давления, но и для профилактики инфекционных осложнений со стороны центральной нервной системы (ЦНС) [9].

Цель работы – на основе двух клинических случаев расширить знания о редком синдроме внутричерепной гипотензии для своевременной диагностики и эффективного лечения.

Методика

С февраля 2014 по сентябрь 2020 г. в научно-исследовательский институт скорой помощи (НИИ СП) им. Н.В. Склифосовского зарегистрированы два случая внутричерепной гипотензии, подтвержденные результатами МРТ.

Описание клинических случаев

Клинический случай 1. Пациент 63 лет, доставлен в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского с диагнозом «острое нарушение мозгового кровообращения. Состояние после удаления опухоли головного мозга». В неврологическом статусе уровень бодрствования снижен до глубокого оглушения (по шкале комы Глазго (ШКГ) 13 баллов), выявлена диффузная мышечная гипотония. Температура тела 37,9°C. Из анамнеза известно, что в течение трех дней до поступления родственники отмечали заторможенность пациента. Восемнадцать дней до поступления больной перенес операцию по удалению астроцитомы правой височной доли (WHO Grade II). Пациент госпитализирован в палату реанимации и интенсивной терапии неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения.

По данным КТ головного мозга выявлены признаки неоднородного содержимого в правой лобно-теменно-височной области объемом 30 см³ и кистозные изменения правых теменной и височной долей 73 см³ с признаками пневмоцефалии, поперечной дислокации на 6 мм влево, гигром лобных областей с двух сторон. Радиологическая картина не позволяла исключить формирование абсцесса правой теменно-височной области, однако, при КТ с контрастным усилением в головном мозге не было выявлено накопления контрастного вещества (рис. 1).

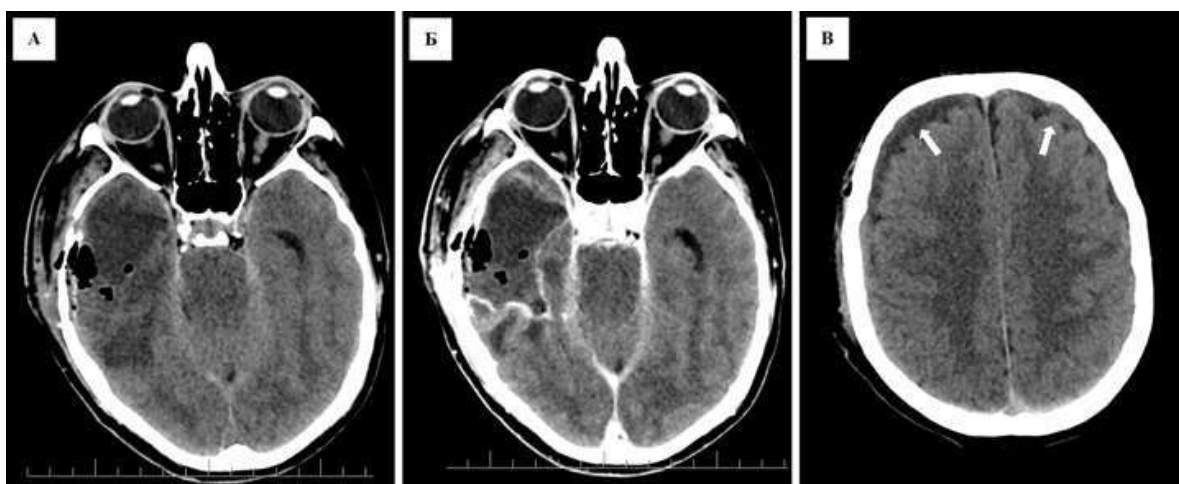


Рис. 1. КТ-томограммы головного мозга в аксиальной плоскости, выполненные до и после внутривенного контрастирования. А, Б – в правой височной области послеоперационные изменения (состояние после костно-пластической трепанации черепа), посттрепанационный дефект прикрыт костно-мышечно-кожным лоскутом, объем мягких тканей увеличен. Отек правой височной доли, пневмоцефалия. На уровне послеоперационных изменений очагов патологического накопления контрастного препарата не выявлено (Б). В – в лобных областях содержимое, по денситометрическому показателю соответствующее ЦСЖ – гигромы (отмечено стрелками)

При люмбальной пункции получена ксантохромная ЦСЖ. Выявлены нейтрофильный цитоз 89 клеток в 1 мкл, концентрации лактата 4,1 ммоль/л, глюкозы 2,2 ммоль/л, белка 0,8 г/л. Выставлен предварительный диагноз «вторичный гнойный менингит». Начата антибактериальная терапия.

На вторые сутки госпитализации произошло резкое угнетение уровня бодрствования до умеренной комы (ШКГ 7 баллов), отмечены клонические судороги левых конечностей. Проведена интубация трахеи, начата искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Радиологическая картина при компьютерной томографии головного мозга оставалась прежней. Через девять часов после начала противосудорожной терапии отмечали восстановление уровня бодрствования до глубокого оглушения (ШКГ 13 баллов).

При электроэнцефалографии (ЭЭГ) выявлены неспецифические изменения биоэлектрической активности мозга с сохранной реактивностью. Региональные изменения ЭЭГ отсутствовали. Эпилептиформной активности не зарегистрировано. В дальнейшем уровень бодрствования варьировал в течение суток от сопора до поверхностного оглушения (ШКГ 9-14 баллов).

Так как степень снижения уровня бодрствования не соответствовала объему оперативного вмешательства и послеоперационных изменений вещества головного мозга, а также выраженности изменений ЦСЖ, после исключения при помощи ЭЭГ мониторинга бессудорожного эпилептического статуса как потенциальной причины угнетения уровня бодрствования, был заподозрен синдром внутричерепной гипотензии.

Диагноз был подтвержден при помощи МРТ головного мозга. Визуализированы субдуральные скопления неоднородной жидкости с геморрагическим содержанием толщиной до 9 мм в лобных, теменных, затылочных областях с обеих сторон – гигромы. Кроме того на изображениях в сагиттальной плоскости определяли уменьшение понтомезэнцефалического угла и мамиллопонтинного расстояния (рис. 2, 3, 4).

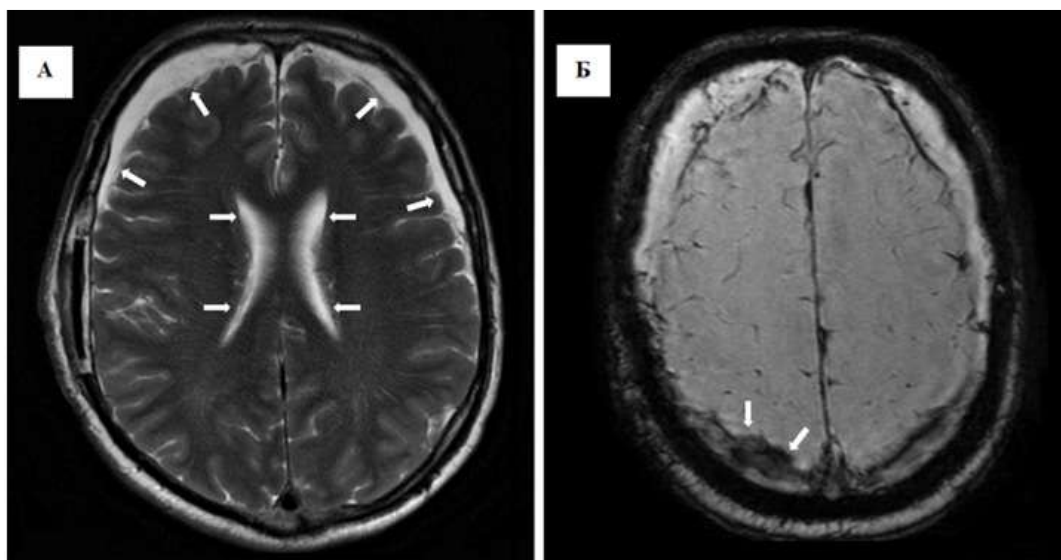


Рис. 2. Аксиальные бесконтрастные МР томограммы головного мозга на аппарате с индукцией магнитного поля 3 Тл. А – На МР томограмме головного мозга, взвешенной по Т2, в аксиальной плоскости симметричное сужение боковых желудочков (отмечено горизонтальными стрелками). Вентрикуло-краниальный коэффициент 2 равен 10%. В лобной области с двух сторон жидкостное содержимое, по сигналу схожее с ЦСЖ (отмечено наклонными стрелками). Б – МРТ головного мозга в режиме SWAN (T2 star weighted angiography) в аксиальной плоскости. В жидкостном содержимом, преимущественно в правой теменной области, участки выпадения сигнала - признак геморрагического содержимого (отмечено стрелками).

Был увеличен объем инфузионной терапии. Положение головного конца кровати переведено в горизонтальную плоскость. В связи с необходимостью длительного протезирования дыхательных путей при продленной ИВЛ на 9 сутки госпитализации выполнена нижняя трахеостомия. На 15 сутки на фоне проволгающей ИВЛ диагностирована нозокомиальная нижнедолевая пневмония.

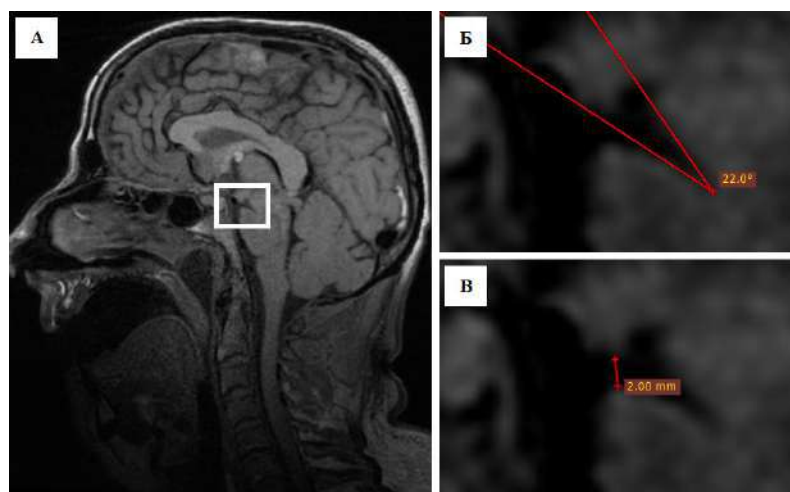


Рис. 3. Сагитальные бесконтрастные МР томограммы головного мозга на аппарате с индукцией магнитного поля 3 Тл. А – МР томограмма головного мозга, взвешенная по Т1, в сагиттальной плоскости, срединный срез. Белым прямоугольником обозначена область, включающая сосцевидные отростки, ножки мозга, мост и межножковую цистерну. Б – Уменьшение понтомезэнцефалического угла до 22° (в норме более 55°), В – Уменьшение мамиллопонтинного расстояния до 2 мм (в норме более 5,5 мм)

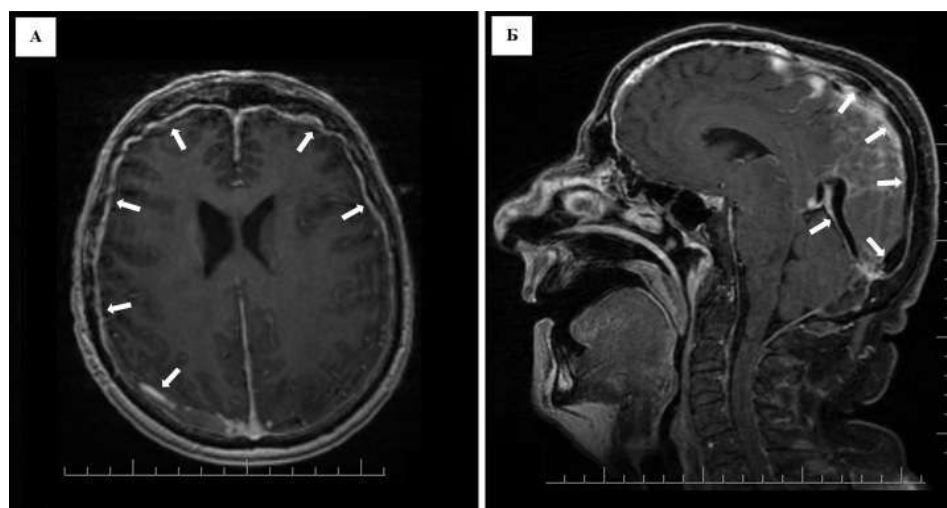


Рис. 4. Аксиальная и сагиттальная МР томограммы головного мозга с контрастным усилением. А – МР томограмма головного мозга, взвешенная по Т1, в аксиальной плоскости, после контрастного усиления. Выраженное накопление контрастного препарата твердой мозговой оболочкой (отмечено стрелками). Б - МР томограмма головного мозга, взвешенная по Т1, в сагиттальной плоскости, после контрастного усиления. Расширение синусов твердой мозговой оболочки (верхнего сагиттального и прямого) и вены Галлена (отмечено стрелками)

В дальнейшем отметили увеличение уровня экссудата в правой плевральной полости до 4,7 см которое потребовало плевральной пункции с выведением 500 мл серозной жидкости. На 25 сутки выявлен тромбоз задних большеберцовых вен с обеих сторон – проведена коррекция антикоагулянтной терапии. На 47 сутки осуществили перевод пациента с режима интермиттирующей принудительной вентиляции на режим спонтанного дыхания с поддержкой по давлению. С 48 суток уровень бодрствования оценивали как устойчивое ясное сознание. К 49 суткам пациент не нуждался в респираторной поддержке, а на 54 сутки не требовал ингаляции увлажненного кислорода. На 55 сутки пациент был переведен в госпитальное отделение.

В неврологическом статусе сохранялись нейродинамические расстройства: повышенная

истощаемость, затруднение концентрации и удержания произвольного внимания, нарушения кратковременной памяти. Также сохранялось нарушение регуляторного компонента деятельности. По данным ларингоскопии диагностирован парез надгортанника, а физикальное исследование выявило нарушение I и II фаз глотания. Оценка аспирации в соответствии с критериями Rosenbek по данным видеофлюороскопии с жидкой взвесью сульфата бария консистенции «вода» выявила поступление контрастного вещества в дыхательные пути выше уровня голосовых связок с последующей эвакуацией в пищевод (Rosenbek 5). Взвесь сульфата бария консистенций «повидло», «мед», «кефир» не попадала в дыхательные пути. В связи с этим питание осуществляли через рот с раздутой манжетой трахеостомической трубки.

Пациент был выписан на 85 сутки госпитализации с регрессом пневмонии, реканализацией тромбоза глубоких вен. Сохранялась дисфагия с парезом надгортанника по данным эндоскопической оценки в динамике, в связи с чем пациенту было предписано продолжить ношение трахеостомической трубки. Уровень двигательной активности позволял пациенту удерживать равновесие в положении сидя.

Клинический случай 2. Пациентка 39 лет, была госпитализирована в гинекологическое отделение в связи с выявленной ранее миомой матки и ростом миоматозных узлов. Выставлен диагноз «интрамуральная лейомиома матки 9-10 недель», выполнена лапароскопическая миомэктомия с комбинированной анестезией, включающей эндотрахеальный наркоз и эпидуральную анестезию.

На вторые сутки после оперативного вмешательства больная стала испытывать интенсивную головную боль (по визуально-аналоговой шкале 9 баллов) в вертикальном положении. Пациентка была осмотрена неврологом: уровень бодрствования оценен как ясное сознание, менингеальной и очаговой неврологической симптоматики не выявлено. По данным КТ головного мозга определялось симметричное сужение боковых желудочков. Других патологических изменений не визуализировано (рис. 5). На основании остро возникшей постуральной головной боли у пациентки после эпидуральной анестезии, а также на основании данных КТ головного мозга, сделано заключение о головной боли, вследствие пункции внутреннего слоя твердой мозговой оболочки при анестезиологической манипуляции. Рекомендованы инфузионная терапия, анальгезия негормональными противовоспалительными средствами и выполнение МРТ головного мозга.

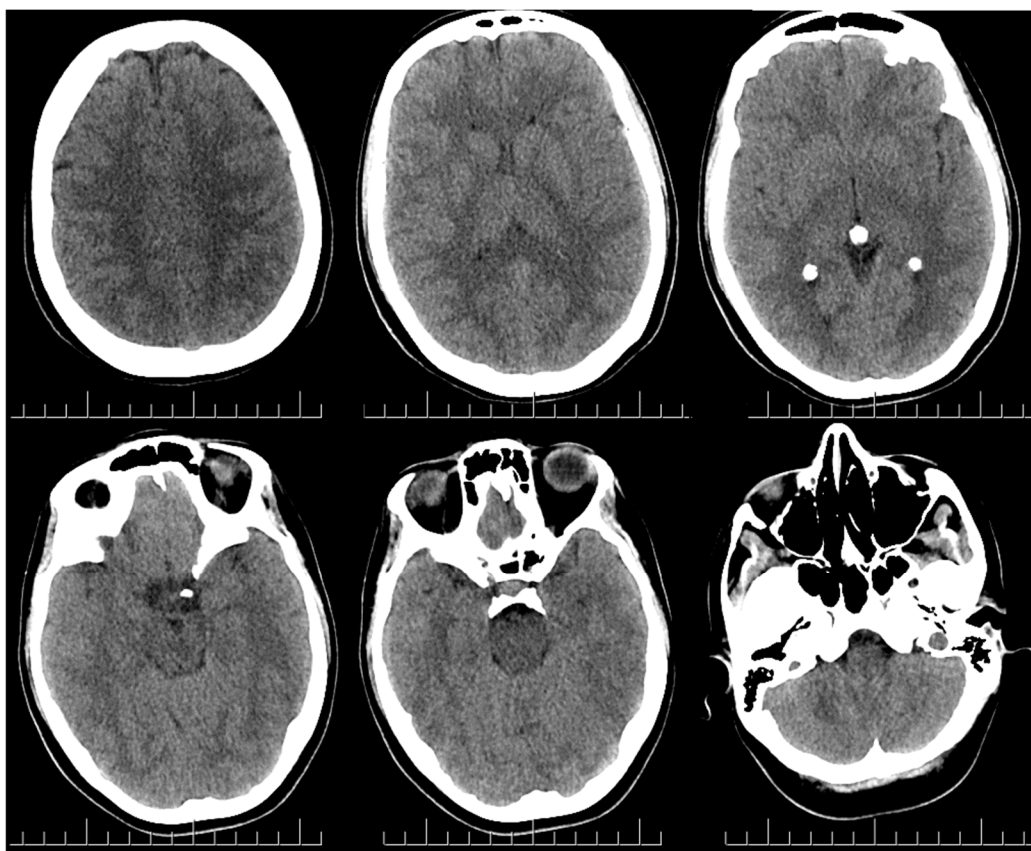


Рисунок 5. КТ-томограммы головного мозга в аксиальной плоскости. Выраженное симметричное сужение боковых желудочков (отмечено стрелками)

По данным МРТ, выполненной на девятые сутки после оперативного вмешательства, визуализированы признаки внутричерепной гипотензии: венрикуло-краниальный коэффициент 2 равен 6, расширение синусов твердой мозговой оболочки, в левой лобно-височной и в правой лобной областях выявлено жидкостное содержимое серповидной формы, толщиной до 4 мм и 3 мм, соответственно, мамиллопонтинное расстояние 5 мм, уменьшение понтомезенцефалического угла до 40°. Кроме того, вертикальный размер гипофиза увеличен, а верхний контур железы – выпуклый (рис. 6).

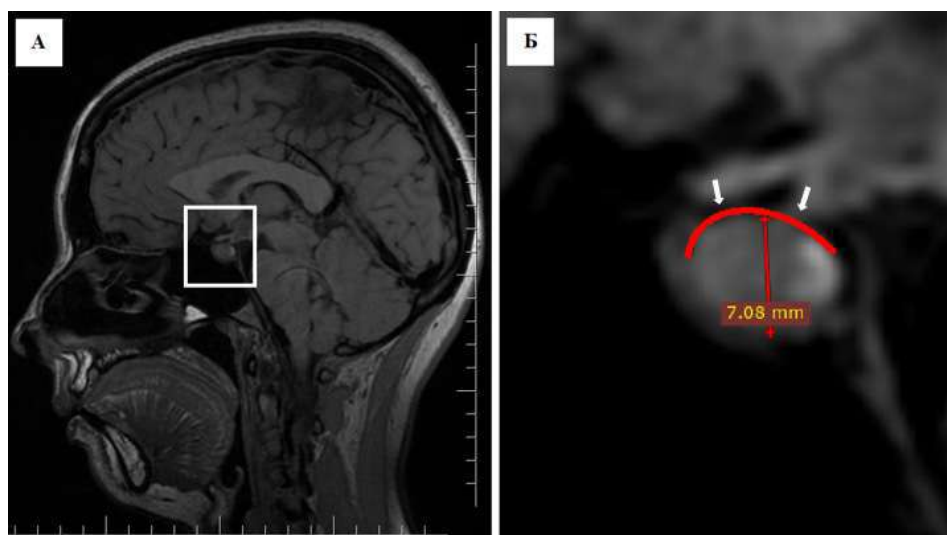


Рис. 6. Сагиттальные бесконтрастные МР томограммы головного мозга на аппарате с индукцией магнитного поля 3 Тл. А – МР томограмма головного мозга, взвешенная по T1, в сагиттальной плоскости, срединный срез. Белым прямоугольником обозначена область, включающая гипофиз. Б – увеличение вертикального размера гипофиза до 7,08 мм (в норме 5,7 мм [Ошибка! Источник ссылки не найден.]), верхний его контур – выпуклый (отмечено красной изогнутой линией)

При МРТ поясничного отдела позвоночника не было выявлено признаков утечки ЦСЖ и спинальной гипотензии. На фоне инфузионной и симптоматической терапии головная боль регрессировала, и пациентка была выписана на 17 сутки после оперативного вмешательства.

Обсуждение результатов исследования

В представленной статье два клинических примера охватывают крайние точки спектра клинических проявлений данного синдрома: от головной боли без очаговой и менингеальной симптоматики во втором случае до угнетения уровня бодрствования в первом клиническом случае.

В двух клинических наблюдениях фактором риска стало медицинское вмешательство, приведшее к нарушению целостности твердой мозговой оболочки. При этом как первый, так и второй пациент переносили манипуляции, предполагающие контакт с твердой мозговой оболочкой на уровне поясничного отдела позвоночника: люмбальная пункция с целью контроля послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений у пациента из первого клинического примера и эпидуральная анестезия у пациентки из второго примера. Проведение эпидуральной анестезии, по данным Sprigge J.S и соавт., может осложняться нарушением целостности внутреннего листка твердой мозговой оболочки с развитием постпункционной головной боли [12].

В первом клиническом примере внутричерепная гипотензия развилась после удаления астроцитомы и план диагностики, сформированный при поступлении пациента в стационар был с одной стороны определен статистикой периоперационных осложнений при хирургии опухолей мозга, а с другой стороны – клиническими данными с указанием на лихорадку и подозрением на формирование абсцесса при КТ головного мозга [7]. Так, диагностический поиск в первые дни

госпитализации был направлен на исключение гнойно-воспалительных осложнений мозга и оболочек, а также эпилептического статуса. Течение заболевания с колебаниями уровня бодрствования позволило заподозрить, а в дальнейшем – подтвердить с помощью МРТ, синдром внутричерепной гипотензии.

Магнитно-резонансная томография была определяющим методом диагностики в обоих клинических примерах. В двух клинических случаях у пациентов выявили характерные для внутричерепной гипотензии радиологические симптомы: сужение боковых желудочков, субдуральные жидкостные скопления, расширение синусов твердой мозговой оболочки, уменьшение мамиллопонтинного расстояния и понтomezенцефалического угла. У одной пациентки выявили увеличение размеров гипофиза и связанное с этим изменение его верхнего контура.

Как в первом, так и во втором клиническом случае, положительную динамику отмечали после введение дополнительного к суточной потребности объема жидкости.

Заключение

Внутричерепная гипотензия может быть причиной интенсивной головной боли и угнетения уровня бодрствования у пациентов, перенесших медицинское вмешательство с нарушением целостности твердой мозговой оболочки.

Магнитно-резонансная томография позволяет визуализировать признаки внутричерепной гипотензии: сужение боковых желудочков, субдуральное скопление жидкости, расширение синусов твердой мозговой оболочки, уменьшение мамиллопонтинного расстояния и понтomezенцефалического угла, увеличение размеров гипофиза.

Литература (references)

1. Буренчев Д.В., Гусева О.И., Комолов И.С., Хетчиков Г.В. Синдром внутричерепной гипотензии (описание случая и обзор литературы) // Радиология практика. – 2012. – №4. – С. 70-78. [Burenchev D.V., Guseva O.I., Komolov I.S., Hetchikov G.V. *Radiologiya praktika*. Radiology practice. – 2012. – N4. – P. 70-78. (in Russian)]
2. Alvarez-Linera J., Escribano J., Benito-León J., Porta-Etessam J., Rovira A. Pituitary enlargement in patients with intracranial hypotension syndrome // *Neurology*. – 2000. – V.55, N12. – P. 1895-1897.
3. Inamasu J., Nakatsukasa M., Nakazawa M., et al. Spontaneous Intracranial Hypotension Manifesting as Neurological Emergencies: Report of Three Cases // *Case Reports in Neurology*. – 2008. – V.19, N1. – P. 11-15.
4. Kranz P.G., Amrhein T.J., Choudhury K.R., et al. Time-Dependent Changes in Dural Enhancement Associated with Spontaneous Intracranial Hypotension // *AJR American Journal of Roentgenology*. – 2016. – V.207, N6. – P. 1283-1287.
5. Lin J.P., Zhang S.D., He F.F. et al. The status of diagnosis and treatment to intracranial hypotension, including SIH // *The Journal of Headache and Pain*. – 2017. – V.18, N1. – P. 4.
6. Loya J.J., Mindea S.A., Yu H. et al. Intracranial hypotension producing reversible coma: a systematic review, including three new cases // *Journal of Neurosurgery*. – 2012. – V.117, N3. – P. 615-628.
7. Moiyadi A.V., Shetty P.M. Perioperative outcomes following surgery for brain tumors: Objective assessment and risk factor evaluation // *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. – 2012. – V.3, N1. – P. 28-35.
8. Russo A., Tessitore A., Cirillo M. et al. A transient third cranial nerve palsy as presenting sign of spontaneous intracranial hypotension // *The Journal of Headache and Pain*. – 2011. – V.12, N4. – P. 493-496.
9. Sarrafzadeh A.S., Hopf S.A., Gautschi O.P. et al. Intracranial hypotension after trauma // *Springerplus*. – 2014. – V.3. – P. 153.
10. Schievink W.I., Gordon O.K., Tourje J. Connective tissue disorders with spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks and intracranial hypotension: a prospective study // *Neurosurgery*. – 2004. – V.54, N1. – P. 65-70.
11. Shah L.M., McLean L.A., Heilbrun M.E., Salzman K.L. Intracranial Hypotension: Improved MRI Detection With Diagnostic Intracranial Angles // *AJR American Journal of Roentgenology*. – 2013. – V.200, N2. – P. 400-407.
12. Sprigge J.S., Harper S.J. Accidental dural puncture and post dural puncture headache in obstetric anaesthesia: presentation and management: a 23-year survey in a district general hospital // *Anaesthesia*. – 2008. – V.63, N1. – P. 36-43.

13. Tsunoda A., Okuda O., Sato K. MR height of the pituitary gland as a function of age and sex: especially physiological hypertrophy in adolescence and in climacterium // AJR American Journal of Roentgenology. – 1997. – V.18, N3. – P. 551-554.
14. Wouter I. Schievink, M.D. Misdiagnosis of spontaneous intracranial hypotension // Archives of Neurology. – 2003. – V.60, N12. – P. 1713-1718.

Информация об авторах

Рамазанов Ганипа Рамазанович – кандидат медицинских наук, заведующий научным отделением неотложной неврологии и восстановительного лечения ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». E-mail: ramazanovgr@sklif.mos.ru

Шевченко Евгений Владимирович – заведующий неврологическим отделением для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, младший научный сотрудник научного отдела неотложной неврологии и восстановительного лечения ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». E-mail: shevchenkoev@sklif.mos.ru

Измайлова Аза Магомедовна – младший научный сотрудник научного отдела неотложной неврологии и восстановительного лечения ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». E-mail: azaizmailova@yandex.ru

Степанов Валентин Николаевич – заведующий отделением рентгеновской компьютерной томографии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». E-mail: stepanovvn@sklif.mos.ru

Ковалева Элла Александровна – старший преподаватель учебного отдела, врач-невролог неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». E-mail: kovalevaea@sklif.mos.ru

Муслимов Рустам Шахисмаилович – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научного отделения лучевой диагностики ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». E-mail: abaevr@mail.ru

Петриков Сергей Сергеевич – доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор. Директор ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». E-mail: petrikovss@sklif.mos.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 615.322:543.422.3

14.04.02 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.1.25

МЕТОДИКА КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУММЫ ФЕНИЛПРОПАНОИДОВ В СЫРЬЕ МОРИНГИ

© Курдюков Е.Е., Митишев А.В., Водопьянова О.А., Антропова Н.В., Суханова А.В.

Пензенский государственный университет, Россия, 440026, Пенза, ул. Красная, 40

Резюме

Цель. Определить содержание суммы фенилпропаноидов в моринги листьях методом спектрофотометрии.

Методика. Содержание суммы фенилпропаноидов оценивали методом прямой спектрофотометрии в пересчете на хлорогеновую кислоту.

Результаты. Проведено количественное определение суммы фенилпропаноидов в моринги листьях методом прямой спектрофотометрии. Методом прямой спектрофотометрии в экстрактах из листьев моринги подтверждено наличие фенилпропаноидов, определены аналитические максимумы исследуемых соединений – 290 и 330 нм. Обоснованы оптимальные условия экстракции фенилпропаноидов из сырья данного растения (экстрагент – спирт этиловый 70%; соотношение «сырье – экстрагент» – 1:200; время экстракции – 60 минут; степень измельченности сырья – 1,0 мм.

Заключение. Выявлено, что содержание фенилпропаноидов в сырье моринги составляет 3,18%. Полученные результаты позволяют рекомендовать моринги листья как источник фенилпропаноидов наряду с известными лекарственными растениями. Таким образом, целесообразно сделать вывод, что комплекс фенилпропаноидов относится ко второй группе биологически активных соединений моринги листьев.

Ключевые слова: *Moringa oleifera*, фенилпропаноиды, спектрофотометрия, количественное определение, хлорогеновая кислота

METHOD FOR QUANTITATIVE DETERMINATION THE AMOUNT OF PHENYLPROPANOIDS IN MORINGA RAW MATERIALS

Kurdjukov E.E., Mitishev A.V., Vodop'yanova O.A., Antropova N.V., Suhanova A.V.

Penza State University, 40, Krasnoj St., 440026, Penza, Russia

Abstract

Objective. Determine the amount of phenylpropanoids in moringa leaves by spectrophotometry.

Methods. The content of phenylpropanoids was estimated by direct spectrophotometry in terms of chlorogenic acid.

Results. Quantitative determination of the amount of of phenylpropanoids in moringa leaves by direct spectrophotometry. The presence of phenylpropanoids was confirmed by direct spectrophotometry in extracts from moringa leaves, and the analytical maxima of the studied compounds – 290 and 330 nm-were determined. The optimal conditions for the extraction of phenylpropanoids from the raw materials of this plant are justified (extractant-ethyl alcohol 70 %; the ratio of "raw material-extractant" – 1:200; extraction time-60 minutes; the degree of grinding of raw materials-1.0 mm).

Conclusion. It was revealed that the content of phenylpropanoids in the raw materials of moringa is 3.18%. The results obtained allow us to recommend moringa leaves as a source of phenylpropanoids

along with well-known medicinal plants. Thus, it is reasonable to conclude that the complex of phenylpropanoids belongs to the second group of biologically active compounds of moringa leaves.

Keywords: *Moringa oleifera*, phenylpropanoids, spectrophotometry, quantitative determination, chlorogenic acid

Введение

Моринга масличная (*Moringa oleifera*) из семейства *Moringaceae* является потенциальным лекарственным растением. Сырье моринги содержит комплекс биологически активных соединений (флавоноиды, фенилпропаноиды, каротиноиды, сапонины). Моринги листья сочетает в себе мочегонный, гипохолестеринемический и ангиогипертензивный эффект, что позволяет использовать при сердечно-сосудистых заболеваниях [12, 13, 17]. В научной литературе имеются разноречивые данные по химическому составу стевии, в том числе не изучено содержание органических кислот [15-17]. Однако их концентрация в одном и том же виде стевии может отличаться в зависимости от ареала произрастания.

Фенилпропаноиды обладают адаптогенной, тонизирующей, антиоксидантной, гепатопротекторной, противовоспалительной и противовирусной активностью. Назначение лекарственных растений с преимущественно антиоксидантным механизмом действия, способных предотвращать гиперлипидпероксидацию, деструкцию мембранных структур клеток и одновременно повышающих естественные возможности антиоксидантных систем организма, является актуальным направлением для разработки лекарственных растительных препаратов [10, 11, 14-16].

Цель исследования – определить содержание суммы фенилпропаноидов в листьях моринги методом спектрофотометрии.

Методика

В качестве объекта исследования использовали измельченные высушенные листья моринги (упаковки по 100 г) – Marudhar Impex, Индия. Присутствие, в водно-спиртовых извлечениях из сырья, фенилпропаноидов доказывали методом тонкослойной хроматографии и спектрофотометрии [1, 3, 5, 6]. На линию старта хроматографической пластинки «Сорбфил-ПТСХ-АФ-Ф-УФ», предварительно активированной в сушильном шкафу при температуре 100-105°C, микропипеткой наносили 0,02 мкл водно-спиртового извлечения из листьев моринги. В качестве веществ-свидетелей на ту же пластинку наносили спиртовой раствор СО цинарозида, спиртовой раствор СО рутина, спиртовой раствор СО кофейной кислоты, спиртовой раствор СО хлорогеновой кислоты, спиртовой раствор СО гиперозида. Пластинку помещали в хроматографическую камеру и хроматографировали восходящим способом в системе хлороформ – этиловый спирт 70% – вода (26:16:3).

Извлечение фенилпропаноидов из листьев моринги проводили путем однократной экстракции спиртом этиловым различной концентрацией при нагревании на кипящей водяной бане в течение 60 мин. Оптимальным экстрагентом считался тот, который позволял определить наибольшее количество суммы фенилпропаноидов в исследуемых извлечениях. Регистрировали спектры на спектрофотометре СФ-104 в кювете с толщиной слоя 10 мм (растворитель спирт этиловый).

0,5 г измельченного сырья (точная масса) помещали в колбу со шлифом вместимостью 250 мл, приливали 100 мл экстрагента спирта этилового различной концентрации (95%, 70%, 40%), присоединяли к обратному холодильнику, нагревали на кипящей водяной бане в течение 60 минут с момента закипания экстрагента в колбе. После охлаждения полученные извлечения фильтровали через бумажный фильтр, смоченный тем же спиртом, отбрасывая первые 10 мл фильтрата (раствор А). Затем в мерную колбу вместимостью 50 мл помещали 1,0 мл полученного фильтрата и доводили объем экстрагентом до метки (раствор Б). Оптическую плотность раствора Б измеряли на спектрофотометре при длине волны 330 нм. В качестве раствора сравнения использовали спирт этиловый концентрации 95%, 70% и 40%.

Содержание суммы фенилпропаноидов в пересчете на хлорогеновую кислоту и воздушно-сухое сырье в процентах (X) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{D \times 100 \times 50 \times 100}{497 \times m \times 1,0 \times (100 - W)}$$

где, D – оптическая плотность испытуемого раствора; m – масса сырья, г; W – потеря в массе при высушивании сырья (влажность), %; 497 – удельный показатель поглощения хлорогеновой кислоты при 330 нм.

Результаты исследования и их обсуждение

Для подтверждения присутствия фенолпропаноидов в изучаемом сырье использовали ТСХ-анализ. Полученные хроматограммы просматривали при дневном свете, в УФ-свете детектировали при $\lambda=366$ нм и $\lambda=254$ нм, а также обрабатывали щелочным раствором ДСК и фосфорномolibденовой кислоты (рис.1) [1, 3, 5, 6].

На полученной хроматограмме видно, что в извлечении из листьев моринги обнаруживается зона адсорбции оранжевого цвета R_f около 0,47 на уровне СО хлорогеновой кислоты, а также зона адсорбции желтого цвета с R_f около 0,53 на уровне раствора СО рутина. Таким образом, рациональным подходом при проведении качественного анализа листьев моринги и ее препаратов методом тонкослойной хроматографии является использование в качестве веществ-стандартов хлорогеновой кислоты с последующим расчетом значений R_f .

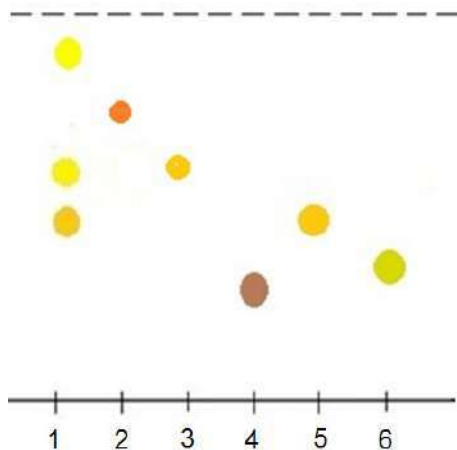


Рис. 1. Схема хроматограммы извлечения из листьев моринги. Система хлороформ – этиловый спирт 70% – вода (26:16:3). Обозначения: 1 – извлечение из листьев моринги (1:200); 2 – СО цинарозида, – СО рутина, 4 – СО кофейной кислоты, 5 – СО хлорогеновой кислоты, 6 – СО гиперозида

Наиболее распространенным методом количественного определения фенолпропаноидов является прямая спектрофотометрия [1-4, 9]. Количественное определение суммы фенолпропаноидов в моринги листьях спектрофотометрическим методом проводили в пересчете на хлорогеновую кислоту, исходя из спектров извлечения из моринги и хлорогеновой кислоты (рис. 2). Хлорогеновая кислота по спектральным характеристикам близка к фенолпропаноидам листьев моринги и может быть использована в методике количественного анализа в качестве стандарта. Хлорогеновая кислота является сильным антиоксидантом природного происхождения, биологическая роль которой сводится к противодействию воспалительным процессам.

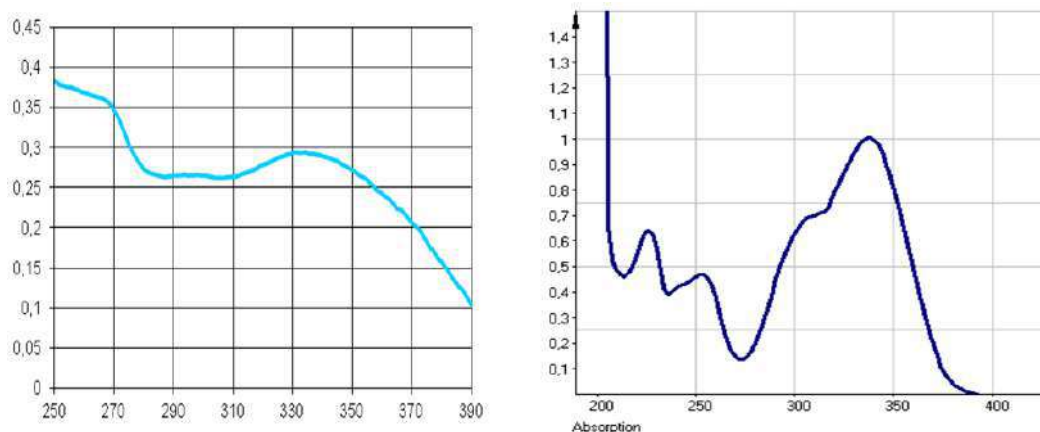


Рис. 2. УФ-спектр извлечения из моринги листьев (1:100) и хлорогеновой кислоты

Для экстракции фенолпропаноидов из листьев моринги целесообразно использование этанола 70%, так как интенсивность пиков в 40% и 95%-ных спиртовых экстрактах меньше, по сравнению 70%, при условии одинаковых навесок и условий экстракции.

Для количественного спектрофотометрического анализа необходим стандарт или величина удельного показателя поглощения фенолпропаноидов. С целью пересчета содержания веществ фенольной природы в извлечении из листьев моринги на хлорогеновую кислоту нами был использован удельный показатель поглощения хлорогеновой кислоты при $\lambda=330$ нм для прямой спектрофотометрии [5-8]. Значение $E_{1\text{см}}^{1\%}=497$ было включено в формулу расчета, что позволило не использовать CO хлорогеновой кислоты в последующих определениях.

Наличие фенольных соединений в изучаемом растении подтверждается УФ-спектральными характеристиками спиртовых извлечений. Определены максимумы собственного поглощения фенолпропаноидов спиртовых экстрактов из листьев моринги – 290 нм (плечо) и 330 нм (максимум). Следует отметить, что положение максимумов не меняется при использовании в качестве экстрагента этанола 40%, 70% и 95%. Раствор CO хлорогеновой кислоты имеет максимум поглощения при 330 нм и «плечо» при 290 нм. Ввиду близкого расположения максимумов поглощения исследуемого извлечения из сырья моринги и вещества-стандарта хлорогеновой кислоты, одним из целесообразных вариантов стандартизации является прямая спектрофотометрия.

При разработке методики было изучено влияние на выход фенолпропаноидов следующих факторов: степень измельченности сырья, экстрагент, соотношение сырье: экстрагент, длительность и температура экстракции (табл. 1-4).

Зависимость выхода биологически активных соединений из моринги от степени измельченности сырья представлена в табл. 1. Следует отметить, что, по нашим данным, степень измельчения от 0,5 до 2 мм сильного влияния на экстракцию не оказывает. Однако в качестве оптимальной нами выбрана степень измельчения 1 мм.

Таблица 1. Зависимость выхода БАС листьев моринги от степени измельченности сырья

№п/п	Размер частиц	Содержание суммы фенолпропаноидов	
		в пересчете на абсолютно сухое сырье и хлорогеновую кислоту	
1	0,5 мм	3,04±0,08%	
2	1 мм	3,07±0,07%	
3	2 мм	3,05±0,12%	
4	3 мм	2,99±0,10%	

Проводилось исследование зависимости различных параметров экстракции на выход действующих веществ из сырья. Изучалось влияние экстрагента на процесс экстракции (табл. 2). При этом спирт этиловый 70% концентрации был выбран в качестве оптимального экстрагента.

Таблица 2. Содержание суммы фенилпропаноидов в высушенных моринги листьях, %

№п/п	Этанол, %	Содержание суммы фенилпропаноидов, %
1.	40	3,01±0,11
2.	70	3,07±0,07
3.	95	2,67±0,08

Результаты исследований по выбору оптимального соотношения «сырье-экстрагент» приведены в табл. 3. Оптимальными параметрами экстракции являются: извлечение 70% этиловым спиртом на кипящей водяной бане в течение 60 минут в соотношении «сырье-экстрагент» – 1:200.

Таблица 3. Зависимость выхода БАС листьев моринги от соотношения «сырье-экстрагент»

№ п/п	Соотношение «сырье-экстрагент»	Содержание суммы фенилпропаноидов, %
1	1:25	3,01±0,10
2	1:50	3,07±0,07
3	1:100	3,14±0,08
4	1:200	3,16±0,09
5	1:300	2,98±0,07

Нами также изучен вопрос относительно продолжительности экстракции на кипящей водяной бане (табл.4).

Таблица 4. Зависимость выхода БАС листьев моринги от времени настаивания на кипящей водяной бане

№ п/п	Время настаивания на кипящей водяной бане	Содержание суммы фенилпропаноидов, %
1	30 мин.	3,12±0,10
3	60 мин.	3,16±0,09
4	90 мин.	3,14±0,07

Полученные результаты позволяют поставить листья моринги по содержанию фенилпропаноидов в один ряд с известными лекарственными растениями – источниками фенилпропаноидов.

Таблица 5. Метрологические характеристики методики количественного определения суммы фенилпропаноидов в моринги листьях

ЛРС	F	\bar{X}	S^2	S	P, %	t (P, f)	$\Delta \bar{X}$	E, %
Листья моринги	5	3,18	0,0062	0,07874	95	2,776	±0,069	±3,07 %

Метрологические характеристики методики количественного определения суммы фенилпропаноидов в сырье моринги методом прямой спектрофотометрии указаны в таблице 5. Результаты статистической обработки полученных результатов свидетельствуют о том, что средняя ошибка определения с доверительной вероятностью 95% составляет не более ±3,07 % при определении суммы фенилпропаноидов методом прямой спектрофотометрии в пересчете на хлорогеновую кислоту.

Заключение

Разработана методика количественного определения суммы фенилпропаноидов (прямая спектрофотометрия), определены параметры УФ-спектра водно-спиртового извлечения из листьев моринги, максимум при $\lambda=330\pm 2$ нм и «плечо» при $\lambda=290\pm 2$ нм.

Содержание суммы фенолпропаноидов в сырье, равное 3,18%, достигается применением подобранных условий экстракции: степень измельчения – 1 мм, экстрагент – 70% этанол, соотношение «сырье – экстрагент» 1:200 и экстракцией на кипящей водяной бане в течение 60 мин.

Литература (references)

1. Андреева В.Ю., Калинкина Г.И., Ли В.В. Разработка и валидация методики количественного определения суммы фенолоксилов в надземной части зизифоры клиноподиовидной (*Ziziphora clinopodioides* Lam.) // Химия растительного сырья. – 2019. – №3. – С. 161–168. [Andreeva V.Yu., Kalinkina G.I., Li V.V. *Himija rastitel'nogo syr'ja*. Chemistry of vegetable raw materials. – 2019. – N3. – P. 161-168. (in Russian)]
2. Иванов В.В., Денисенко О.Н. Полифенольные соединения горца (рейноутрии) сахалинского // Фундаментальные исследования. – 2013. – №10. – Т.2. – С. 374-377. [Ivanov V.V., Denisenko O.N. *Fundamental'nye issledovaniya*. Basic research. – 2013. – N10., V.2. – P. 374-377. (in Russian)]
3. Косман, В.М. Зенкевич И.Г. Количественное экстракционно-спектрофото-метрическое определение суммарного содержания фенолпропаноидов в присутствии флавоноидов в экстрактивных веществах некоторых лекарственных растений // Растительные ресурсы. – 2001. – №4. – С. 123-129. [Kosman, V.M. Zenkevich, I.G. *Rastitel'nye resursy*. Plant resources. – 2001. – N4. – P. 123-129. (in Russian)]
4. Курдюков Е.Е., Водопьянова О.А., Митишев А.В. и др. Методика количественного определения суммы фенолпропаноидов в сырье стевии // Химия растительного сырья. – 2020. – №3. – С. 115–121. DOI: 10.14258/jcprm.2020037141. [Kurdyukov E. E., Vodopyanova O. A., Mitishev A.V., Moiseev Ya. P., Semenova E. F. *Himija rastitel'nogo syr'ja*. Chemistry of vegetable raw materials. – 2020. – N3. – P. 115-121. (in Russian)]
5. Куркин В.А. Фенолпропаноиды лекарственных растений. Распространение, классификация, структурный анализ, биологическая активность // Химия природных соединений. – 2003. – №2. – С. 87-110. [Kurkin V.A. *Himija prirodnih soedinenij*. Chemistry of natural compounds. – 2003. – N2. – P. 87-110. (in Russian)]
6. Куркин В.А., Авдеева Е.В. Проблемы стандартизации растительного сырья и препаратов, содержащих фенолпропаноиды // Фармация. – 2009. – №1. – Т.57. – С. 51-54. [Kurkin V.A., Avdeeva E.V. *Farmatsiya*. Pharmacy. 2009. – №1. – V.57. – P. 51-54. (in Russian)]
7. Самылина И.А., Баландина И.А. Пути использования лекарственного растительного сырья и его стандартизация. Фармация. – 2004. – №52, Т.2. – С.39-41. [Samylina I.A., Balandina I.A. *Farmatsiya*. Pharmacy. – 2004. – №52. – P. 39-41. (in Russian)]
8. Самылина И.А., Куркин В.А., Яковлев Г.П. Научные основы разработки и стандартизации лекарственных растительных средств. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2016. – №1. – С. 41-44. [Samylina I.A., Kurkin V.A., Yakovlev G.P. *Vedomosti Nauchnogo centra jekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya*. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin. – 2016. – №1. – P. 41-44. (in Russian)]
9. Фитохимический анализ лекарственного растительного сырья / И.М. Коренская, Н.П. Ивановская, И.Е. Измалкова, А.А. Мальцева, С.А. Каракозова – Воронеж: Издательско-полиграфический центр Воронежского государственного университета. – 2012. – С. 76-77. [Korenskaya I.M., Ivanovskaya N.P., Izmailkova I.E., Maltseva A.A., Karakozova S.A. *Izdatel'sko-poligraficheskij centr Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta*. Publishing and Printing Center of Voronezh State University. – 2012. – P. 77-76 (in Russian)]
10. Arabshahi-Delouee S., Aalami M.A., Urooj A., Krishnakantha T.P. Moringa oleifera leaves as an inhibitor of human platelet aggregation. *Pharmaceutical Biology*. – 2009. – N47. – V.8. – P. 734-739.
11. Ashok Kumar N., and Pari, L. Antioxidant action of Moringa oleifera Lam. (drumstick) against antitubercular drugs induced lipid peroxidation in rats. *Journal of Medicinal Food*. – 2003. – N6. – V3. – P. 255-259.
12. Fahey J.W. Moringa oleifera: A review of the medical evidence for its nutritional, therapeutic, and prophylactic properties. Part I // *Trees for Life Journal*. – 2005. – N1. – P. 5.
13. Hussain S., Malik F., Mahmood S. Review: an exposition of medicinal preponderance of Moringa oleifera (Lank.) // *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2014. – N27. – V.2. – P. 397-403.
14. Kajihara R., Nakatsu S., Shiono T. et al. Antihypertensive effect of water extracts from leaves of Moringa oleifera Lam. on spontaneously hypertensive rats // *Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi*. – 2008. – N55 – V.4. – P.183-185.
15. Mishra G., Singh P., Verma R. et al. Traditional uses, phytochemistry and pharmacological properties of Moringa oleifera plant: an overview // *Scholars Research Library*. – 2011. – N3 – V.2. – P. 141-64.

16. Ndhlala A.R., Mulaudzi R., Ncube B. et al. Antioxidant, antimicrobial and phytochemical variations in thirteen *Moringa oleifera* Lam. cultivars // *Molecules*. – 2014. – N19. – V.7. – P. 10480-10494.
17. Tsaknis J., Lalas, S., Gergis V. et al. Characterization of *Moringa oleifera* variety Mbololo seed oil of Kenya. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 1999. – N47. – V.11. – P. 4495-4499.

Информация об авторах

Курдюков Евгений Евгеньевич – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры «Общая и клиническая фармакология» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». E-mail: e.e.kurdyukov@mail.ru

Митишев Александр Владимирович – старший преподаватель кафедры «Общая и клиническая фармакология». E-mail: smitishev@mail.ru

Водопьянова Ольга Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры «Общая и клиническая фармакология» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». E-mail: ol.vodorjanova@yandex.ru

Антропова Наталья Викторовна – старший преподаватель кафедры «Английский язык» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». E-mail: natali8-8@mail.ru

Суханова Анна Вадимовна – студентка ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». E-mail: e.e.kurdyukov@mail.ru

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.1:615.322

14.04.02 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.1.26

МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЛОДОВ ДЕРЕЗЫ КИТАЙСКОЙ *LYCIUM CHINENSE* MILL© Ворончихина А.П.¹, Полоничко И.А.¹, Курдюков Е.Е.¹, Семенова Е.Ф.², Шелудякова Ю.Б.¹¹ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Россия, 440026, Пенза, ул. Красная 40²Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Россия, 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7*Резюме***Цель.** Изучить особенности морфолого-анатомического строения плодов дерезы китайской.**Методика.** Объектом исследования служили зрелые высушенные плоды дерезы китайской. Исследовались 4 образца: №1 (Ningxia Berry, Китай), №2 (Gullin Tianhe Pharmacautical, Китай), №3 (Эй Джи Альянс, Россия), №4 (Глобалторг, Россия). Морфолого-анатомические исследования проводили по фармакопейным методикам. Исследование осуществлялось с использованием методов световой микроскопии с использованием микроскопов МИНИМЕД, БИОМЕД-6.**Результаты.** В результате проведенного исследования были описаны морфолого-анатомические особенности плодов дерезы китайской. Плоды имеют продолговатую форму с тонким кожистым экзокарпием, сочным мезокарпием и твердым эндокарпием. Клетки эпидермиса крупные, изодиаметрической формы со слабоизвилистыми стенками. Эндогенные выделительные структуры представлены секреторными каналами. Лубяные волокна имеют кристаллоносную обкладку. Сравнительное исследование образцов показало широкую вариабельность их морфометрических показателей: в 1,8 раза – по ширине, в 1,6 раза – по длине и в 2,6 раза – по массе плодов.**Заключение.** К анатомо-диагностическим признакам плодов дерезы китайской относятся группы лубяных волокон, имеющих кристаллоносную обкладку с призматическими кристаллами; эпидермис из довольно крупных изодиаметрических многоугольных клеток с утолщенными стенками; секреторные каналы овальной формы с одним слоем выделительных клеток; паренхимные округлые клетки с многочисленными оранжево-желтыми хромопластами стабильных размеров.**Ключевые слова:** дереза китайская, *Lycium chinense*, плоды, макродиагностические признаки, микродиагностические признаки**MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL STUDY OF THE FRUIT OF LYCIUM CHINESE, LYCIUM CHINENSE MILL**Voronchikhina A.P.¹, Polonichko I.A.¹, Kurdyukov E.E.¹, Semenova E.F.², Sheludyakova Yu.B.¹¹Penza State University, 40, Krasnoj St., 440026, Penza, Russia²Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, 5/7, Lenina Av., 295051, Simferopol, Russia*Abstract***Objective.** To determine the amount of phenylpropanoids in moringa leaves by spectrophotometry.**Methods.** The samples were taken from Mature dried fruits of *Lycium Chinese*. Four samples were examined: N1 (Ningxia Berry, China), N2 (Gullin Tianhe Pharmaceutical, China), N3 (A. J. Alliance, Russia), N4 (Globaltorg, Russia). Macromorphology was studied visually using a stereoscopic magnifier. Microscopy of micropreparations was carried out using microscopes MiniMed, BIOMED-6 (multiplicity of magnification x40, X100, X400). Photographing micro- and macro-objects was carried out with digital cameras Nikon Coolpix 6300, Panasonic DMC-FX100. Descriptions of micropreparations are made according to modern methodical and reference literature.**Results.** As a result of the study, the macro- and micromorphological features of Chinese Dereza fruits were described. They have an oblong shape with a thin leathery exocarp, a succulent mesocarp and a hard endocarp. Epidermis cells are large, isodiametric with slightly branched walls. Endogenous excretory

structures are represented by secretory channels. Bast fibers have a crystal-bearing lining. Comparative study of samples showed wide variability of their morphometric parameters: 1.8 times-in width, 1.6 times-in length and 2.6 times-by weight of fruits. This indicates the possibility of selection of valuable forms of introduction.

Conclusion. The anatomical and diagnostic features of Chinese Dereza fruits include groups of bast fibers having a crystal-bearing lining with prismatic crystals; the epidermis of fairly large isodiametric polygonal cells with thickened walls; oval-shaped secretory channels with one layer of excretory cells; parenchymal rounded cells with numerous orange-yellow chromoplasts of stable sizes.

Keywords: chinese wood, *Lycium chinense*, fruits, macrodiagnostic signs, microdiagnostic signs

Введение

Дереза китайская (*Lycium chinense* Mill., сем. Паслёновые - *Solanaceae*), (син. *Lycium barbarum*, ягоды Годжи), является малоизученным растением. Дереза обыкновенная *Lycium barbarum* не ядовита, ее плоды часто используют в сушеном виде [4, 6, 11]. Ягоды Годжи содержат бетаин, рутин, аскорбиновую кислоту, даукостерин (β -ситостерил- β -D-глюкозид). Из моносахаридов присутствуют глюкоза, галактоза, арабиноза, рамноза, ксилоза. Лекарственное растительное сырье дерезы содержит каротиноиды, сапонины, витамины В₁, В₂, никотиновую кислоту и каротин, а также следующие микроэлементы: кальций, фосфор, железо, натрий, магний, марганец, калий и др. [3, 7, 10]. В западноевропейской медицине отмечено воздействие этого лекарственного растения на функции человеческого организма путем регуляции метаболических процессов, снижения уровня сахара и холестерина, стабилизации почечной активности, а также за счет антиоксидантных свойств. Дереза китайская применяется при атеросклерозе, заболеваниях печени и почек, лихорадке и ревматизме, гипертонии, головных болях, импотенции, ухудшении зрения, хронической усталости и слабости, диабете, ожирении и туберкулезе. Ягоды назначают при кашле, импотенции, простатите, запорах при атонии кишечника, а также для профилактики опухолей и в целях снижения побочных эффектов при химио- и лучевой терапии [4, 6, 8, 11]. В Северном и Центральном Китае дереза использовалась в традиционной медицине в течение 2000 лет для повышения продолжительности жизни, улучшения самочувствия. Считается также, что ее плоды снимают головокружение и шум в ушах. Ягоды Годжи благотворно влияют на кровотворную, дыхательную и нервную систему, нормализуют содержание холестерина и уровень сахара в крови, предотвращают преждевременное старение [7, 9, 11, 12].

В практической медицине используют высушенные плоды дерезы китайской *Lycium chinense* Mill, как антиастматическое, антиревматическое, противолихорадочное, противотуберкулезное, тонизирующее средство [7, 9, 10, 12]. В связи с этим представляет интерес интродукция этой культуры в Среднем Поволжье для получения лекарственного растительного сырья. Ранее нами были начаты такие исследования [3, 5]. Однако, детальный фармакогностический анализ ягод Годжи проведен не был.

Цель исследования – изучить особенности морфолого-анатомического строения плодов дерезы китайской.

Методика

Материалом исследования служили зрелые высушенные ягоды дерезы китайской. Исследовались 4 образца: №1 (Ningxia Berry, Китай), №2 (Gullin Tianhe Pharmacautical, Китай), №3 (Эй Джи Альянс, Россия), №4 (Глобалторг, Россия). Макроморфологию изучали визуально при помощи стереоскопической лупы. Микроскопию осуществляли с использованием микроскопов МИНИМЕД, БИОМЕД-6 (кратность увеличения 40, 100, 400). Фотографирование микро- и макрообъектов проводили цифровыми фотокамерами Nikon Coolpix 6300, Panasonic DMC-FX100. Морфолого-анатомические исследования проводили по фармакопейным методикам [1, 2, 6, 7].

Результаты исследования и их обсуждение

Плоды дерезы китайской представляют собой ягоду-многосемянку, содержащую 20-35 семян (табл.1, рис.1). Они ярко-красного цвета, сладкие на вкус, с характерным запахом. Имеют продолговатую или продолговато-шаровидную форму с тонким кожистым экзокарпием, сочным

мезокарпием и твердым эндокарпием. Сравнительное исследование образцов показало широкую вариабельность их морфометрических показателей: в 1,8 раза – по ширине, в 1,6 раза – по длине и в 2,6 раза – по массе плодов. Это свидетельствует о возможностях отбора интродукционно ценных форм.

Таблица 1. Морфометрические показатели плодов дерезы китайской (средние значения)

Показатель	Образец №1	Образец №2	Образец №3	Образец №4
Ширина, мм	15,0±3,0	10,0±2,0	18,0±3,5	13,0±2,5
Длина, мм	8,0±2,0	6,0±1,0	5,0±1,0	8,0±1,5
Масса высушенных плодов, г	0,26±0,03	0,10±0,02	0,13±0,02	0,25±0,25

Плоды другого вида из семейства пасленовых (*Solanaceae*) паслена лохолистного (*Solanum elaeagnifolium*) имеют сходство с плодами дерезы китайской. Они имеют оранжевый или желтый цвет, в них присутствуют каротиноиды. Плоды представляют собой двухгнездную ягоду, с тонким кожистым околоплодником [11, 13].

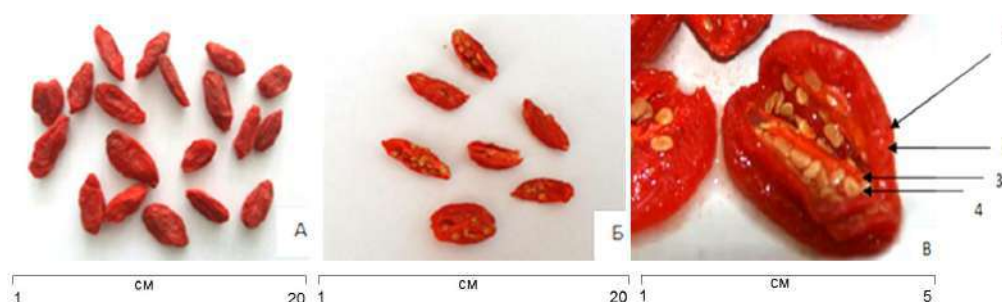


Рис. 1. Плоды дерезы китайской: А – общий вид, Б – продольный разрез, В – строение. 1 –экзокарпий, 2 – эндокарпий, 3 – мезокарпий, 4 – семена

Паслён сладко-горький (лат. *Solanum dulcamara*) семейства Паслёновые (*Solanaceae*) имеет блестящую вислую красную ягоду яйцевидной или эллипсоидной формы, 2-3 сантиметра в диаметре [3, 10].

Паслен лохолистный (лат. *Solanum elaeagnifolium*), плод которого представляет собой неравномерно растрескивающуюся ягоду, вначале шаровидную, зеленую (с белыми пятнами) и мясистую, от желтого до оранжевого, 10-15 мм в диаметре [12]. Эти виды могут использоваться при фальсификации ягод Годжи, поэтому важно выявить анатомо-диагностические признаки сырья. При анализе микропрепаратов поверхности плодов дерезы китайской установлено, что образцы №1, №2 и №3 имеют ровную кутикулу. Поверхность эпидермиса гладкая. Данный тип кутикулы широко распространен в растительном мире (рис. 2А, В, Г). У образца №4 кутикула морщинистая. Кутикула этого типа также широко распространена, однако расположение складок может быть различным. Поэтому данный тип кутикулы относится к подтипу продольно-морщинистая, имеет выступы в виде прямых или волнистых ребер, направленные по длине клеток (рис. 2Б). Этот подтип чаще всего встречается у цветковых растений. Клетки эпидермиса у всех образцов изодиаметрические, т.е. длинная ось приблизительно равна поперечной (табл. 2).

Таблица 2. Микроморфологические показатели плодов (ягод Годжи) дерезы китайской (средние значения)

Показатель	Образец №1	Образец №2	Образец №3	Образец №4
Диаметр эпидермальных клеток, мкм	20,22±4,21	21,51±3,52	20,81±3,42	21,02±3,74
Диаметр паренхимных клеток, мкм	50,42±6,14	52,64±5,84	51,92±5,85	51,14±5,93
Количество хромопластов в клетке, шт.,	13,0±3,3	12,0±3,1	11,0±3,4	13,0±3,5
Диаметр хромопластов, мкм	1,63±0,11	1,69±0,14	1,72±0,15	1,64±0,12

Они довольно крупные, имеют многоугольную форму (рис. 2). Стенки клеток эпидермиса слабоизвилистые: линия оболочки каждой стороны клеток представляет сочетание различных по

длине и кривизне дуг. Наиболее распространен в природе этот вид извилистости стенок клеток эпидермиса (рис. 2). Утолщенность стенок клеток эпидермиса равномерная: стенки клеток в виде сплошных линий одинаковой толщины и характерны для большинства видов лекарственного растительного сырья.

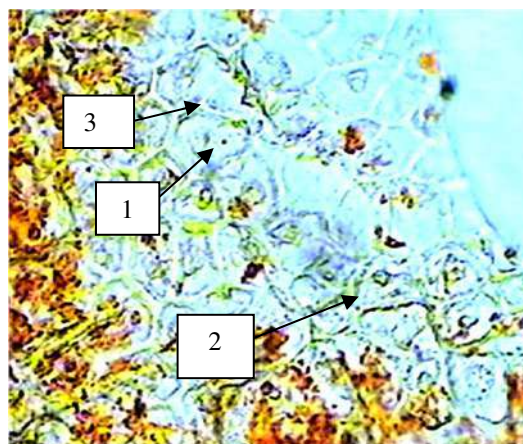


Рис. 2. Анатомическое строение плодов дерезы китайской *L. chinense*, неокрашенный препарат поперечного среза (ув. 40×15). 1 – Многоугольные клетки эпидермиса, – слабоизвилистые стенки клеток эпидермиса, 3 - равномерная утолщенность стенок клеток эпидермиса

Эндогенные выделительные структуры представлены секреторными каналами (рис. 3). Они крупные, овальной формы, с одним слоем выделительных клеток. Полость канала заполнена маслянистым содержимым. Секреторные каналы идентичны у всех образцов (рис. 3А).

При микроскопии поперечного среза образца №4 видны лубяные волокна – клетки, входящие в состав проводящей ткани, морфологически схожие со склеренхимными волокнами, но отличающиеся происхождением. Представляют собой прозенхимные клетки с толстыми оболочками, имеющими немногочисленные простые щелевидные поры. Группы лубяных волокон имеют кристаллоносную обкладку (рис. 3Б).

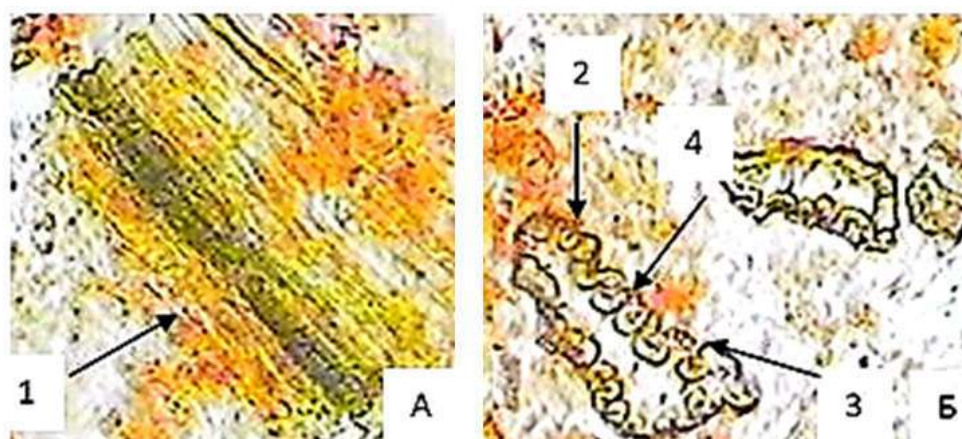


Рис. 3. Эндогенные структуры плодов дерезы китайской *L. chinense*, неокрашенный препарат поперечного среза (ув. 40×15). А – секреторный канал, Б – лубяные волокна поперечного среза образца №4: 1 – секреторный канал, 2 – лубяные волокна, 3 – кристаллоносная обкладка, 4 – простые щелевидные поры

Плоды дерезы китайской накапливают в секреторных каналах эфирные масла с высоким содержанием фенольных соединений. Они были обнаружены при окрашивании микропрепаратов суданом III (рис. 4).

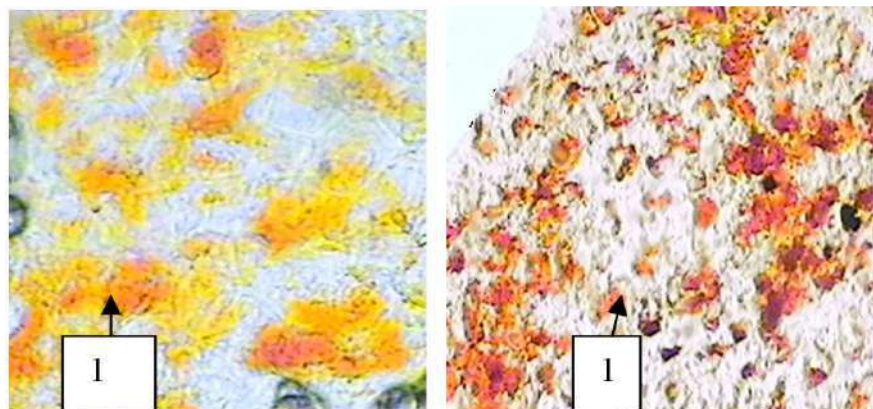


Рис. 4. Препарат поперечного среза, окрашенный суданом III (ув. 40×15 – слева, ув. 10×15 – справа). 1 – Клетки, содержащие масло

При окрашивании тушью (рис. 5) были выявлены клетки (идиобласты), содержащие слизи, что согласуется с литературными данными [6].

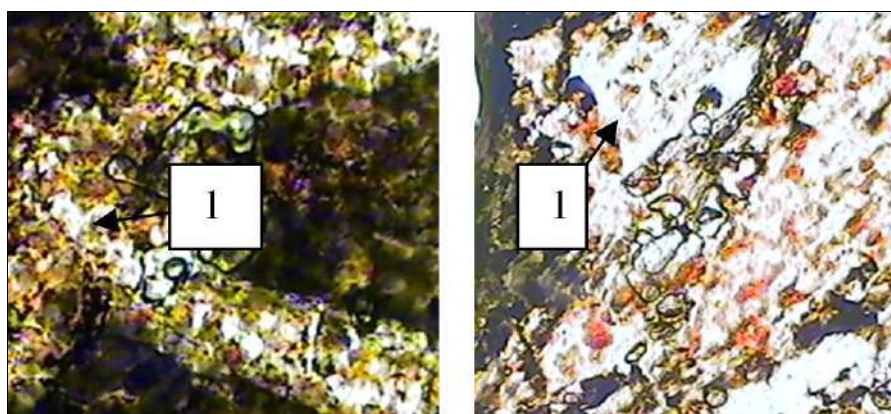


Рис. 5. Окрашенный тушью препарат поперечного среза (ув. 4 × 15). 1 – Клетки, содержащие слизи

При микроскопии лекарственного растительного сырья дерезы китайской можно наблюдать интенсивное красно-оранжевое окрашивание, связанное с наличием хромопластов, содержащие каротиноиды (рис. 6).

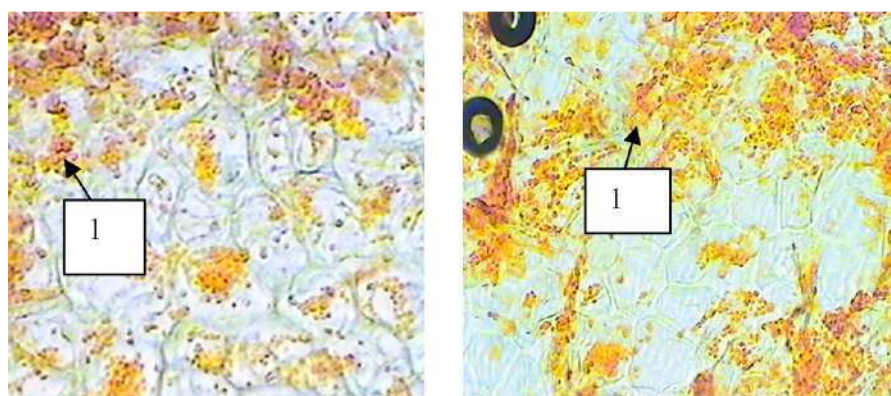


Рис. 6. Пигментсодержащие клетки (1 – хромопласты) (ув. 40×15)

Все образцы не различаются по размерам клеток и количеству хромопластов в них (табл. 2), на что указывалось ранее [8].

Заключение

Характерными макроморфологическими признаками плодов *L. Chinense* являются многосемянность ягоды, содержащей 20-35 семян; ее продолговатая форма с тонким кожистым экзокарпием, сочным мезокарпием и твердым эндокарпием. К анатомо-диагностическим признакам плодов дерезы китайской относятся группы лубяных волокон, имеющих кристаллоносную обкладку с призматическими кристаллами; эпидермис из довольно крупных изодиаметрических многоугольных клеток с утолщенными стенками; секреторные каналы овальной формы с одним слоем выделительных клеток; паренхимные округлые клетки с многочисленными оранжево-желтыми хромопластами стабильных размеров. Плоды дерезы китайской накапливают эфирное масло с высоким содержанием фенольных соединений. Также обнаружены клетки со слизью (идиобласты).

Литература (references)

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. 13-е изд. – М., 2015. – Т.3. URL: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_3/HTML/ [*Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federatsii*. 13-e izd. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 13nd ed. – Moscow, 2015. – V.3. URL: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_3/HTML/ (in Russian)]
2. Государственная фармакопея Российской Федерации. 14-е изд. – М., 2018. – Т.2. URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopoea.php> [*Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federatsii*. 14-e izd. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 14nd ed. – Moscow, 2018. – V.2. URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopoea.php> (in Russian)]
3. Курдюков Е.Е., Семенова Е.Ф., Моисеева И.Я. и др. Количественное определение суммы каротиноидов в плодах дерезы китайской *Lycium chinense* Mill. // Химия растительного сырья. – 2020. – №3. – С. 139-144. [Kurdyukov E.E., Semenova E.F., Moiseyeva I.YA., Gavrilova N.A., Ponomareva T.A. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, Chemistry of plant raw materials. – 2020. – №3. – P.139–144. (in Russian)]
4. Николаева Ю. Ягоды Годжи. Плоды долголетия и суперздоровья. – Энтрастрейдинг, 2015. – 128 с. [Nikolaev Yu. *Plody dolgoletija i superzdorov'ja*. Fruits of longevity and superhealth. – Intrastrain. – 2015. – 128 p. (in Russian)]
5. Семенова Е.Ф., Апенкина Т.В., Азизова Л.М. и др. Фармакогностическое исследование листьев и плодов дерезы китайской *Lycium chinense* Mill. – интродукента Среднего Поволжья // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Естественные науки. – 2015. – Т4. – №12. – С. 68-76. [Semenova E.F., Apenkina T.V., Azizova L.M., Kurdjukov E.E., Begutova E.V. *Povolzhskij region. Estestvennye nauki. Izvestija vysshih uchebnyh zavedenij*. News of higher educational institutions. Volga region. Natural Sciences.–2015. – V4. – N12. – P. 68-76. (in Russian)]
6. Amagase H., Farnsworth N.R. A review of botanical characteristics, phytochemistry, clinical relevance in efficacy and safety of *Lycium barbarum* fruit (Goji) // Food Research International. – 2011. – N44. – P.1702-1717.
7. Cheng D., Kong H. The effect of *Lycium barbarum* polysaccharide on alcohol-induced oxidative stress in rats // Molecules. – 2011. – N16. – P. 2542-2550.
8. Lin C., Wang C., Chang S. Antioxidative activity of polysaccharide fractions isolated from *Lycium barbarum* Linnaeus // International Journal of Biological Macromolecules. – 2009. – N45. – P.146–151.
9. Luo Q., Cai Y., Yan J. et al. Hypoglycemic and hypolipidemic effects and antioxidant activity of fruit extracts from *Lycium barbarum* // Life Science. – 2004. – N76. – P. 137-149.
10. Poterrat O. Goji. (*Lycium barbarum* and *L. chinense*): phytochemistry, pharmacology and safety in the perspective of traditional uses and recent popularity // Planta Medica. – 2010. – V.76(1). – P. 7-19.
11. Tang W.M., Chan E., Kwok C.Y. et al. A review of the anticancer and immunomodulatory effects of *Lycium barbarum* fruit // Inflammopharmacology. – 2012. – N20. – P. 307-314.
12. Zhang Ky.B., Leung H.W., Yeung H.W., Wong Rn.S. Differentiation of *Lycium barbarum* from its related *Lycium* species using random amplified polymorphic DNA // Planta Medica. – 2001. – N67. – P. 379-381.

Информация об авторах

Ворончихина Алина Павловна – студентка ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». E-mail: e.e.kurdyukov@mail.ru

Полоничко Иван Алексеевич – студент ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». E-mail: e.e.kurdyukov@mail.ru

Курдюков Евгений Евгеньевич – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры «Общая и клиническая фармакология» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». E-mail: e.e.kurdyukov@mail.ru

Семенова Елена Федоровна – кандидат биологических наук, доцент кафедры «Фармация» Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». E-mail: sef1957@mail.ru

Шелудякова Юлия Борисовна – студентка ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». E-mail: e.e.kurdyukov@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.322

14.04.02 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.1.27

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ИНУЛИНА В КОРНЕВИЩАХ И КОРНЯХ ДЕВЯСИЛА ВЫСОКОГО В ПРОЦЕССЕ ВЕГЕТАЦИИ

© Дьякова Н.А.

*Воронежский государственный университет, Россия, 394006, Воронеж, Университетская площадь, 1**Резюме*

Цель исследования – изучение динамики изменения содержания инулина в корневищах и корнях девясила высокого.

Методика. Заготовку лекарственного растительного сырья осуществляли в экологически чистом месте в естественной заросли, вдали от крупных городов, транспортных магистралей и промышленных предприятий, ежемесячно, с мая по ноябрь 2020 г. (в середине месяца) в Новоусманском районе Воронежской области. Определение содержания инулина в отобранных образцах корневищ и корней девясила высокого проводили по ранее разработанной, валидированной и запатентованной экспрессной гравиметрической методике с применением ультразвуковой экстракции. Каждое определение проводили троекратно.

Результаты. Рассмотрена динамика изменения содержания инулина в корневищах и корнях девясила высокого в период вегетации растения с мая по ноябрь.

Заключение. Выявлено, что максимальное накопление инулина в корневищах и корнях девясила высокого происходит в октябре достигает $21,15 \pm 0,51\%$, что примерно в 1,5 раза больше, чем содержание водорастворимых полисахаридов в корневищах и корнях девясила высокого в мае ($13,97 \pm 0,44\%$) и сентябре ($14,71 \pm 0,49\%$). Наименьшее же содержание инулина в корневищах и корнях девясила высокого отмечается в период его активного цветения и начала плодоношения в июле ($5,18 \pm 0,60\%$), что объясняется значительным энергетическим обменом в растительном организме в этот период, и как следствие, затратой запасных питательных веществ.

Ключевые слова: водорастворимые полисахариды, инулин, корневища и корни девясила высокого

DYNAMICS OF INULIN CONTENT CHANGE IN RHIZOMES AND ROOTS OF INULA HELENIUM L IN VEGETATION PROCESS

Dyakova N.A.

*Voronezh State University, Russia, 394006, Voronezh, University Square, 1**Abstract*

Objective. To study the dynamics of inulin content change in rhizomes and roots of *Inula helenium* L.

Methods. The preparation of medicinal vegetal raw materials was carried out in an environmentally friendly place in a natural thicket, away from large cities, transport highways and industrial enterprises, monthly, from May to November 2020 (in the middle of the month) in the Novousmansky district of the Voronezh region. Determination of inulin content in selected samples of rhizomes and roots of *Inula helenium* L was carried out using previously developed, validated and patented express gravimetric procedure using ultrasonic extraction. Each determination was carried out three times.

Results. Dynamics of change of inulin content in rhizomes and roots of *Inula helenium* L during plant vegetation period from May to November are considered.

Conclusion. It was revealed that the maximum accumulation of inulin in the rhizomes and roots of the *Inula helenium* L occurs in October and reaches $21.15 \pm 0.51\%$, which is about 1.5 times more than the content of water-soluble polysaccharides in the rhizomes and roots of the plant in May ($13.97 \pm 0.44\%$) and September ($14.71 \pm 0.49\%$). The smallest content of inulin in the rhizomes and roots of *Inula helenium* L is noted during its active flowering and the beginning of fruiting in July ($5.18 \pm 0.60\%$), which is explained by the significant energy exchange in the plant body during this period, and as a result, the cost of spare nutrients.

Keywords: water-soluble polysaccharides, inulin, rhizomes and roots of *Inula helenium* L

Введение

Девясил высокий (*Inula helenium* L.) – многолетнее травянистое растение рода Девясил (*Inula*) семейства Астровые (*Asteraceae*), высотой до 1,5-2 м. В дикорастущем виде широко встречается на лугах, в карьерах, около водоемов в Европе, Азии и Африке. Благодаря красивому внешнему виду и лечебным свойствам активно используется в ландшафтном дизайне и вводится в культуру. Корневища и корни девясила высокого отличаются богатым химическим составом и содержат водорастворимые полисахариды, основу которых составляет инулин (до 44%), а также эфирное масло, горькие вещества, сапонины, смолы, камеди, алкалоиды, органические кислоты, микро- и макроэлементы [2, 6].

Корневища и корни девясила высокого обладают отхаркивающим, противовоспалительным действием, антисептическим, желчегонным, спазмолитическим, кровоостанавливающим, мочегонным, глистогонным действиями, улучшают аппетит, снижают секрецию желудочного сока. Благодаря широкому спектру фармакологической активности корневища и корни девясила высокого широко используются как лекарственное растительное сырье в виде отвара, а также входят в состав сборов («Алфит-4», «Алфит-18», «Алфит-20») и сиропов (Сироп девясила с витамином С, Сироп сабельника с девясилом для суставов). Таким образом, в медицинской и фармацевтической практике используются водные извлечения из лекарственного растительного сырья девясила высокого, а фармакологический эффект обусловлен водорастворимыми соединениями, основу которых составляют водорастворимые полисахариды [3, 9].

Регламентированные Государственной фармакопеей 14 издания сроки заготовки корневищ и корней девясила высокого – осень, без уточнений конкретного периода [1].

Цель исследования – изучение динамики изменения содержания инулина в корневищах и корнях девясила высокого.

Методика

Заготовку лекарственного растительного сырья осуществляли в экологически чистом месте в естественной заросли, вдали от крупных городов, транспортных магистралей и промышленных предприятий, ежемесячно, с мая по ноябрь 2020 г. (в середине месяца) в Новоусманском районе Воронежской области. Более ранняя (апрель) заготовка сырья не представлялась возможным в связи со сложностями идентификации растения, надземная часть которого в указанные периоды неразвита. Выкопанные корневища и корни девясила высокого очищали от надземных частей и остатков земли, резали на куски на 5-10 см, сушили теневым способом.

Определение инулина в отобранных образцах корневищ и корней девясила высокого проводили по ранее разработанной, валидированной и запатентованной экспрессной гравиметрической методике с применением ультразвуковой экстракции [4, 7, 8]. Данная методика позволяет интенсифицировать процесс получения инулина из корневищ и корней девясила высокого и снизить время, расходуемое на него до 6-7 ч.

Для выделения инулина аналитическую пробу сырья измельчают до частиц размера 0,5-1,0 мм. Около 1 г (точная навеска) измельченного сырья помещают в колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 15 мл воды очищенной, нагретой до температуры кипения, помещают в ультразвуковую ванну с частотой 35 КГц при температуре 80°C, экстрагируют 15 мин. Экстракцию повторяют ещё 2 раза, прибавляя по 15 мл воды. Водные извлечения объединяют и фильтруют через 3 слоя марли с подложенным тампоном ваты, вложенных в стеклянную воронку диаметром 5 см. Осаждение проводят трехкратным количеством 95%-ного этилового спирта, перемешивают, охлаждают в морозильной камере при температуре -18°C в течение 1 часа. Затем содержимое колбы фильтруют через предварительно высушенный и взвешенный беззольный бумажный фильтр, проложенный в стеклянный фильтр ПОР 16 с диаметром 40 мм, под вакуумом при остаточном давлении 0,4-0,8 атм. Полученный осадок растворяют в 10 мл нагретой до 80 °C воде очищенной, добавляют 5 капель 50% раствора кальция хлорида и 0,5 г мелкодисперсного порошка алюминия оксида, выдерживают 20 мин, затем фильтруют под вакуумом при остаточном давлении 0,4-0,8 атм. Полученный фильтрат последовательно пропускают через ионообменные колонки с анионитом в гидроксильной форме АВ-17-8 и катионитом в водородной форме КУ-2-8 с учетом емкости ионообменных смол до рН элюата 6,5-7,5 и степени чистоты инулина, равной 97%. Для осаждения инулина к элюату вновь добавляют трехкратное количество 95%-ного этанола при перемешивании, охлаждая в морозильной камере при температуре -18°C в течение 1 часа, фильтрование осадка проводят через предварительно высушенный беззольный бумажный

фильтр под вакуумом при остаточном давлении 0,4-0,8 атм. Осадок на фильтре последовательно промывают 15 мл раствора 95% этилового спирта в очищенной воде (3:1), 10 мл смеси этилацетата и 95% этилового спирта (1:1). Фильтр с осадком высушивают сначала на воздухе, затем при температуре 100-105°C до постоянной массы.

Содержание инулина в пересчете на абсолютно сухое сырьё вычисляют по стандартной формуле:

$$X = \frac{(m_2 - m_1) * 100 * 100}{m * (100 - W)}, \quad (1)$$

где m_1 – масса высушенного фильтра, г; m_2 – масса высушенного фильтра с осадком, г; m – навеска сырья, г; W – потеря в массе сырья при высушивании, %.

Для извлечения инулина использовали ультразвуковую баню «Град 40-35», взвешивание осуществляли на аналитических весах «A&D GH-202», высушивание до постоянной массы проводили в сухожаровом шкафу «Витязь ГП-40». Каждое определение проводили трехкратно. Полученные в ходе эксперимента данные, статистически обрабатывали с помощью пакета программ «Microsoft Excel» с использованием t-критерия Стьюдента при доверительной вероятности 0,95 [5].

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты, полученные при изучении динамики накопления инулина в корневищах и корнях девясила высокого, показаны на рис. 1.

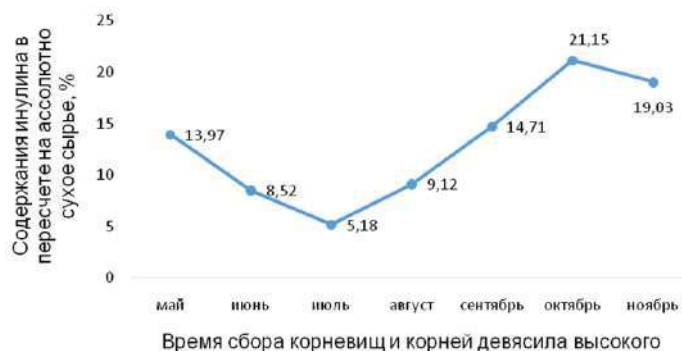


Рис. 1. Содержание инулина в пересчете на абсолютно сухое сырьё в корневищах и корнях девясила высокого

Из рис. 1 видно, что максимальное накопление инулина в корневищах и корнях девясила высокого ($21,15 \pm 0,51\%$) происходит в октябре. Содержание данной группы биологически активных веществ в мае примерно в 1,5 раза ниже и составляет $13,97 \pm 0,44\%$. К июню (период бутонизации и начала цветения девясила высокого) содержание инулина в корневищах и корнях начинает заметно снижаться ($8,52 \pm 0,53\%$). Наименьшее же содержание инулина в корневищах и корнях девясила высокого отмечается в период его активного цветения и начала плодоношения в июле ($5,18 \pm 0,60\%$), что объясняется значительными энергетическим обменом в растительном организме в этот период, и как следствие, затратой запасных питательных веществ. К августу запас инулина в корневищах и корнях растения вновь активизируется ($9,12 \pm 0,55\%$), к сентябрю его содержание выходит уровень $14,71 \pm 0,49\%$, и его накопление продолжается до октября. Концентрация инулина в корневищах и корнях девясила высокого в ноябре, когда надземная часть растения уже полностью увяла, составила $19,03 \pm 0,54\%$, что немного ниже октябрьского содержания данной группы биологически активных веществ в сырье, но при этом может объясняться небольшой растратой запасных питательных веществ растением на метаболизм в отсутствие фотосинтетических процессов.

Заключение

Рассмотрена динамика изменения содержания инулина в корневищах и корнях девясила высокого в период вегетации растения с мая по ноябрь. Выявлено, что максимальное накопление данной группы биологически активных веществ в изучаемом лекарственном растительном сырье происходит в октябре достигает $21,15 \pm 0,51\%$, что примерно в 1,5 раза больше, чем содержание

водорастворимых полисахаридов в корневищах и корнях девясила высокого в мае ($13,97 \pm 0,44\%$) и сентябре ($14,71 \pm 0,49\%$).

Исследования выполнены при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук (проект МК-1177.2021.3).

Литература (references)

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. Издание XIV. Том 4. – М.: ФЭМБ, 2018. – 1883 с. [*Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii. Izdanie XIV, Tom 4. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. Edition XIV. Volume 4. Moscow: FEMB, 2018. – 1883 p. (in Russian)*]
2. Захаренко В.Г. Девясил высокий – лекарственное и декоративное растение // Бюллетень Государственного Никитского ботанического сада. – 2006. – №93. – С. 17-20. [Zaharenko V.G. *Byulleten' Gosudarstvennogo Nikitskogo botanicheskogo sada*. Bulletin of the State Nikita Botanical Garden. – 2006. – N 93. – P. 17-20. (in Russian)]
3. Куркин В.А. Фармакогнозия / А.В. Куркин. – Самара: Офорт, 2004. – 1179 с. [Kurkin V.A. *Farmakognoziya*. *Pharmakognoziya*. Samara: Ofort, 2004. – 1179 p. (in Russian)]
4. Патент 2712094 (РФ). Способ получения очищенного инулина из растительного сырья / Н.А. Дьякова, А.А. Мындра, А.И. Сливкин // 2020. Бюл. – №3. – 7 с. [Patent 2712094 (RU). Dyakova N.A., Myndra A.A., Slivkin A.I. 2020 *Sposob polucheniya ochishchennogo inulina iz rastitel'nogo syr'ya*. Method for production of purified inulin from vegetable raw materials N 3, 7 p. (in Russian)].
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: «МедиаСфера» – 2000. – 312 с. [Rebrova O.Y. *Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA*. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application package. Moscow: MediaSphere, 2000. – 312 p. (in Russian)]
6. Яницкая А.В., Митрофанова И.Ю. Девясил высокий – перспективный источник новых лекарственных средств // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2012. – №3. – С. 24-27. [Anickaya A.V., Mitrofanova I.YU. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. Bulletin of Volgograd State Medical University. – 2012. – N3. – P. 24-27. (in Russian)]
7. Dyakova N.A., Slivkin A.I., Gaponov S.P. et al. Development and validation of an express technique for isolation and quantitative determination of water-soluble polysaccharides from roots of *Taraxacum officinale* Wigg // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2018. – V.52. – N4. – P. 343-346.
8. Dyakova N.A., Slivkin A.I., Gaponov S.P. et al. Development and validation of an express method for assay of water-soluble polysaccharides in common burdock (*Arctium lappa* L.) roots // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2015. – V.49. – N9. – P. 620-623.
9. Konishi T., Shimada Y. Antiproliferative sesquiterpene lactones from the roots of *Inula helenium* // *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. – 2010. – V.25. – N10. – P. 1370-1371.

Информация об авторах

Дьякова Нина Алексеевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». E-mail: Ninochka_V89@mail.ru

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

УДК 614.2

14.02.03 Общественное здоровье и здравоохранение

DOI: 10.37903/vsgma.2021.1.28

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

© Косарева Е.А., Дехнич С.Н., Клыков А.И.

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

Цель. Изучить проблемные вопросы контроля качества медицинской помощи на основании анализа нормативных актов, регулирующих проведение контроля качества медицинской помощи.

Методика. В исследовании применен метод контент-анализа 18 нормативных актов, регулирующих проведение контроля качества медицинской помощи в системе здравоохранения Российской Федерации за период с 1991 г. по 2020 г.

Результаты. Были выявлены основные проблемные вопросы, связанные с проведением контроля качества медицинской помощи в медицинских организациях системы здравоохранения Российской Федерации и сформулированы предложения по улучшению организации и проведения контроля качества медицинской помощи.

Заключение. Высказанные предложения по организации и проведению контроля качества медицинской помощи позволят упростить проведение контроля качества медицинской помощи в медицинских организациях системы здравоохранения Российской Федерации и улучшить качество оказываемой медицинской помощи.

Ключевые слова: нормативные акты, система здравоохранения, медицинские организации, контроль качества медицинской помощи, экспертиза

PROBLEMATIC ISSUES OF QUALITY CONTROL OF MEDICAL CARE IN THE HEALTHCARE SYSTEM OF THE RUSSIAN FEDERATION

Kosareva E.A., Dekhnich S.N., Klykov A.I.

*Smolensk State Medical University, 28 Krupskaya str., Smolensk, 214019, Russia**Abstract*

Objective. To study the problematic issues of quality control of medical care based on the analysis of the regulations governing the quality control of medical care.

Methods. The study uses the method of content analysis of 18 regulatory acts regulating the quality control of medical care in the healthcare system of the Russian Federation for the period from 1991 to 2020.

Results. The proposals made for the organization and implementation of quality control of medical care will simplify the quality control of medical care in medical organizations of the health system of the Russian Federation and improve the quality of medical care.

Conclusions. regulations, health care system, medical organizations, quality control of medical care, expertise.

Keywords: regulations, health care system, medical organizations, quality control of medical care, expertise

Введение

Правовое поле в системе здравоохранения Российской Федерации значительным образом изменилось с созданием системы обязательного медицинского страхования в 1991 г. и введением в 1993 г. «Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» [1, 15].

Одной из целей новой для нашей страны системы медицинского страхования граждан было обеспечение качества медицинской помощи. Однако в Федеральном законе от 28.06. №1499-І «О медицинском страховании в Российской Федерации» четкое понимание контроля качества медицинской помощи отсутствовало [15]. Понятие контроля качества медицинской помощи появилось в нашей стране сравнительно недавно, с принятием Федерального закона от 21.1. 2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [1, 17]. В связи с тем, что большая часть здравоохранения Российской Федерации работает в системе обязательного медицинского страхования (ОМС), в этой системе действуют свои нормативные акты по контролю качества, объемов, условий и сроков предоставления медицинской помощи, которые относятся к вневедомственному контролю качества медицинской помощи. Кроме того, в системе ОМС действуют также нормативные акты, которые регламентируют проведение Государственного и ведомственного контроля качества медицинской помощи, а также внутреннего контроля качества в медицинских организациях.

В связи с наличием большого количества нормативных актов, которые определяют проведение контроля качества медицинской помощи в медицинских организациях системы здравоохранения Российской Федерации, медицинским организациям, их руководителям и практическим врачам трудно разобраться в этих нормативных актах. Большое количество проверяющих и проверок приводят к определенным трудностям в деятельности медицинских организаций и их сотрудников и существенно не влияют на качество медицинской помощи.

Целью исследования являлось изучение проблемных вопросов контроля качества медицинской помощи на основании анализа нормативных актов, регулирующих проведение контроля качества медицинской помощи.

Методика

В исследовании применен метод контент-анализа 18 нормативных актов, регулирующих проведение контроля качества медицинской помощи в системе здравоохранения Российской Федерации за период с 1991 по 2020 г. Были проанализированы все нормативные документы, регулирующие контроль качества медицинской помощи в системе здравоохранения за почти тридцатилетний период времени, в том числе утратившие свою силу [1, 5, 7, 10, 15].

Результаты исследования и их обсуждение

В течение 1991-2020 гг. были даны четкие дефиниции таким понятиям, как качество медицинской помощи, контроль качества медицинской помощи, государственный ведомственный, вневедомственный контроль.

Качество медицинской помощи – это общая совокупность всех характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики. В соответствии с Федеральным законом от 21.1.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (статья 10) «доступность и качество медицинской помощи обеспечиваются: 1) организацией оказания медицинской помощи по принципу приближенности к месту жительства, месту работы или обучения; 2) наличием необходимого количества медицинских работников и уровнем их квалификации; 3) возможностью выбора медицинской организации и врача в соответствии с настоящим Федеральным законом; 4) применением порядков оказания медицинской помощи и стандартов медицинской помощи; 5) предоставлением медицинской организацией гарантированного объема медицинской помощи в соответствии с программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи; 6) установлением в соответствии с законодательством Российской Федерации требований к размещению медицинских организаций государственной системы здравоохранения и муниципальной системы здравоохранения и иных объектов инфраструктуры в сфере здравоохранения исходя из потребностей населения; 7) транспортной доступностью медицинских организаций для всех групп населения, в том числе инвалидов и других групп населения с ограниченными возможностями передвижения; 8) возможностью беспрепятственного и бесплатного использования медицинским работником средств связи или транспортных средств для перевозки пациента в ближайшую медицинскую организацию в случаях, угрожающих его жизни и здоровью; 9) оснащением медицинских организаций оборудованием для оказания медицинской помощи с учетом особых потребностей инвалидов и других групп населения с ограниченными возможностями здоровья; 10) применением телемедицинских технологий» [17].

С учетом недостаточного количества врачей и средних медработников в стране в целом и в отдельных медицинских организациях, а также проблем с транспортной доступностью медицинских организаций для сельских жителей, обеспечить должное качество и доступность медицинской помощи в соответствии с настоящим федеральным законом не представляется возможным во многих медицинских организациях. Кроме того, применение телемедицинских технологий в настоящее время не всегда и везде возможно.

Контроль качества медицинской помощи включает в себя экспертизу процесса оказания медицинской помощи конкретному пациенту, выявление и изучение дефектов оказания медицинской помощи пациентам на всех этапах лечебно-диагностического процесса, а также разработку мероприятий для улучшения качества медицинской помощи.

Существует большое количество нормативных актов, регулирующих проведение контроля качества медицинской помощи в медицинских организациях системы здравоохранения. В статье 85 Федерального закона от 21.1. 2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» говорится, что «контроль в сфере охраны здоровья включает в себя: 1) контроль качества и безопасности медицинской деятельности; 2) государственный контроль в сфере обращения лекарственных средств, 3) государственный контроль за обращением медицинских изделий; 4) федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор, 5) государственный контроль в сфере обращения биомедицинских клеточных продуктов» [17].

Контроль качества и безопасности медицинской деятельности осуществляется в виде государственного контроля, ведомственного контроля и внутреннего контроля. Контроль качества и безопасности медицинской деятельности «осуществляется путем: 1) соблюдения требований к осуществлению медицинской деятельности, установленных законодательством Российской Федерации; 2) определения показателей качества деятельности медицинских организаций; 3) соблюдения объема, сроков и условий оказания медицинской помощи, контроля качества медицинской помощи фондами обязательного медицинского страхования и страховыми медицинскими организациями; 4) создания системы оценки деятельности медицинских работников, участвующих в оказании медицинских услуг; 5) создания информационных систем в сфере здравоохранения, обеспечивающих, в том числе, персонифицированный учет при осуществлении медицинской деятельности.

Государственный контроль качества и безопасности медицинской деятельности осуществляется путем: 1) проведение проверок соблюдения органами государственной власти Российской Федерации, органами местного самоуправления, государственными внебюджетными фондами, медицинскими организациями и фармацевтическими организациями прав граждан в сфере охраны здоровья; 2) осуществление лицензирования медицинской деятельности в соответствии с законодательством Российской Федерации о лицензировании отдельных видов деятельности; 3) проведение проверок применения медицинскими организациями порядков оказания медицинской помощи и стандартов медицинской помощи; 4) проведение проверок соблюдения медицинскими организациями порядков проведения медицинских экспертиз, диспансеризации, медицинских осмотров и медицинских освидетельствований; 5) проведение проверок соблюдения медицинскими организациями требований по безопасному применению и эксплуатации медицинских изделий и их утилизации; 6) проведение проверок соблюдения медицинскими работниками, руководителями медицинских организаций, фармацевтическими работниками и руководителями аптечных организаций ограничений, применяемых к ним при осуществлении профессиональной деятельности в соответствии с настоящим Федеральным законом; 7) проведение проверок организации и осуществления ведомственного контроля и внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности органами и организациями, уполномоченными для проведения проверок; 8) проведение контрольных закупок в целях проверки соблюдения медицинской организацией порядка и условий предоставления платных медицинских услуг» [17].

Государственный контроль качества и безопасности медицинской деятельности осуществляется Федеральной и территориальными службами по надзору в сфере здравоохранения посредством плановых и внеплановых документарных и (или) выездных проверок в порядке, предусмотренном Федеральным законом «О защите прав юридических лиц и индивидуальных предпринимателей при осуществлении государственного и муниципального контроля» и на основании Постановления Правительства Российской Федерации от 12 ноября 2012 г. №1152 «Об утверждении Положения о государственном контроле качества и безопасности медицинской деятельности» [2].

Как основание для проведения внеплановых проверок Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения используются индикаторы риска, утвержденные Постановлением Правительства Российской Федерации от 17 августа 2016 г. №806 «О применении риск-ориентированного

подхода при организации отдельных видов государственного контроля (надзора) и внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации» [3]. При проведении плановых проверок используются проверочные листы.

«Проведение плановых проверок в отношении объектов государственного контроля (в зависимости от определенной категории риска) осуществляется со следующей периодичностью: а) один раз в календарном году – для категории чрезвычайно высокого риска; б) один раз в 2 года – для категории высокого риска; в) один раз в 3 года – для категории значительного риска; г) не чаще чем один раз в 5 лет – для категории среднего риска; д) не чаще чем один раз в 6 лет – для категории умеренного риска.

Следует отметить, что приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 18 июня 2020 г. №597н «Об индикаторе риска нарушения обязательных требований, используемом в качестве основания для проведения внеплановых проверок при осуществлении Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и ее территориальными органами государственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности» установлено, что «индикатором риска нарушения обязательных требований, используемым в качестве основания для проведения внеплановых проверок при осуществлении Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и ее территориальными органами государственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности, является рост в медицинской организации показателя общей летальности пациентов в течение трех месяцев подряд» [11].

С 2021 г. для федеральных и региональных органов власти устанавливаются правила ведомственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31.07.2020 г. №787н «Об утверждении порядка организации и проведения ведомственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности» [13]. Проверяются подведомственные органы, а также подведомственные организации медицины и фармацевтики. Среди задач - определить показатели качества деятельности органов и организаций, создать систему оценки работы медиков.

Ведомственный контроль качества и безопасности медицинской деятельности осуществляется с 2021 г. в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31.07.2020 г. №787н «Об утверждении порядка организации и проведения ведомственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности», посредством плановых и внеплановых документарных и выездных проверок, а также сбора и анализа показателей деятельности подведомственного органа и организации, и предоставляемой ими статистической отчетности, в том числе характеризующей качество и безопасность медицинской деятельности [13]. Данный приказ отменил действие приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 декабря 2012 г. №1340н «Об утверждении порядка организации и проведения ведомственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности» [5].

В соответствии с новым приказом плановые проверки в отношении подведомственного органа или организации осуществляются не чаще чем один раз в год. Внеплановые проверки осуществляются в следующих случаях: 1) поступления в орган исполнительной власти обращений граждан, юридических лиц и индивидуальных предпринимателей с жалобами на нарушения прав и законных интересов подведомственными органами и организациями, в том числе содержащими сведения о причинении вреда жизни и здоровью граждан и угрозе причинения вреда жизни и здоровью граждан; 2) в целях контроля исполнения ранее выданных поручений либо предписаний; 3) в целях проверки представленных подведомственными органами и организациями статистической отчетности или данных мониторинга; 4) наличия поручения Президента Российской Федерации, Правительства Российской Федерации, либо на основании требования прокурора о проведении внеплановой проверки в рамках надзора за исполнением законов по поступившим в органы прокуратуры материалам и обращениям; 5) несоответствия показателей деятельности подведомственного органа или организации установленным целевым показателям деятельности; 6) невыполнения подведомственным органом или организацией установленных объемов государственного задания по оказанию медицинской помощи.

На основании перечисленного, поводов для внеплановых проверок остается достаточно много и количество проверок в медицинских организациях увеличивается, что не приводит к улучшению качества медицинской помощи в связи с отвлечением руководства медицинских организаций и ведущих специалистов от основной деятельности в связи с проверками. На наш взгляд, внедрение системы индикаторов риска в качестве оснований для проведения внеплановых проверок при ведомственном контроле качества и безопасности медицинской деятельности позволит сократить количество этих проверок.

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31.07.2020 г. №785н «Об утверждении Требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности» [12]. Минздрав обновил требования к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности. Ранее утвержденные требования к проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности, утвержденные приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7 июня 2019 г. №81н «Об утверждении Требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности», признаны утратившими силу с 1 января 2021 г., в рамках механизма «регуляторной гильотины» [10]. Согласно новым требованиям внутренний контроль включает в т.ч. мониторинг наличия у медработников документов об образовании и сертификатов специалистов либо свидетельств об аккредитации специалистов. Уточнены процедуры контроля.

Ответственным за организацию и проведение внутреннего контроля является руководитель медицинской организации, либо уполномоченный им заместитель руководителя. В зависимости от вида медицинской организации по решению руководителя медицинской организации внутренний контроль организуется и проводится Комиссией по внутреннему контролю, включающей работников медицинской организации или уполномоченным лицом по качеству и безопасности медицинской деятельности. В целях организации и проведения внутреннего контроля медицинской организацией разрабатывается положение о порядке организации и проведения внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности, регламентирующее: функции и порядок взаимодействия Комиссии или Уполномоченного лица, руководителей или уполномоченных работников структурных подразделений медицинской организации, врачебной комиссии медицинской организации в рамках организации и проведения внутреннего контроля; цель, – задачи и сроки проведения внутреннего контроля; основания для проведения внутреннего контроля; права и обязанности лиц, участвующих в организации и проведении внутреннего контроля; порядок регистрации и анализа результатов внутреннего контроля; порядок использования результатов внутреннего контроля в целях управления качеством и безопасностью медицинской деятельности.

Внутренний контроль включает следующие мероприятия: оценку качества и безопасности медицинской деятельности медицинской организации, ее структурных подразделений путем проведения плановых и целевых (внеплановых) проверок; сбор статистических данных, характеризующих качество и безопасность медицинской деятельности медицинской организации, и их анализ; учет нежелательных событий при осуществлении медицинской деятельности (фактов и – обстоятельств, создающих угрозу причинения или повлекших причинение вреда жизни и здоровью граждан и медицинских работников, а также приведших к удлинению сроков оказания медицинской помощи); мониторинг наличия лекарственных препаратов и медицинских изделий с учетом стандартов медицинской помощи и на основе клинических рекомендаций; анализ информации о побочных действиях, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об индивидуальной непереносимости, отсутствии эффективности лекарственных препаратов, а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека при применении лекарственных препаратов и выявленных на всех этапах обращения лекарственных препаратов, сообщаемой медицинской организацией в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти; анализ информации обо всех случаях выявления побочных действий, не указанных в инструкции по применению или руководстве по эксплуатации медицинского изделия, о нежелательных реакциях при его применении, об особенностях взаимодействия медицинских изделий между собой, о фактах и об обстоятельствах, создающих угрозу жизни и здоровью граждан и медицинских работников при применении и эксплуатации медицинских изделий, сообщаемой медицинской организацией в установленном порядке; мониторинг наличия у медицинских работников документов об образовании и сертификата специалиста либо свидетельства об аккредитации специалиста.

Плановые проверки проводятся в соответствии с ежегодным планом, утверждаемым руководителем медицинской организации, не реже 1 раза в квартал. Кроме плановых проверок, в соответствии с этим приказом, проводятся внеплановые и целевые проверки, а также дается перечень всего, что необходимо проверять при проведении этих проверок. На наш взгляд, приказ очень сложен для выполнения. Для проведения этих проверок фактически привлекаются все основные специалисты медицинской организации, которые проверяют самих себя, отвлекаются от основной работы, что не приводит к улучшению качества медицинской помощи. Кроме того, проверять самих себя 1 раз в квартал – это очень часто и сложно. По результатам проверок оформляются различные акты, планы мероприятий по устранению недостатков, что требует

больших временных затрат и увеличивает количество бумажной работы с бумажными и электронными носителями информации.

Федеральный закон от 29.11.2010 г. №326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» посвящен деятельности системы ОМС в России [16]. Так, в статье 40 данного закона «Организация контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи» указывается, что 1) контроль объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи медицинскими организациями в объеме и на условиях, которые установлены программами обязательного медицинского страхования, договором на оказание и оплату медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию и договором на оказание и оплату медицинской помощи, проводится в соответствии с порядком проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи, устанавливающим в том числе формы его проведения, его продолжительность, периодичность и утверждается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти; 2) контроль объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи осуществляется путем проведения медико-экономического контроля, медико-экономической экспертизы, экспертизы качества медицинской помощи.

Экспертиза качества медицинской помощи – выявление нарушений при оказании медицинской помощи, в том числе оценка своевременности ее оказания, правильности выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, степени достижения запланированного результата.

Следует отметить, что все виды экспертиз проводятся в системе ОМС ежемесячно по результатам предъявленных счетов на оплату медицинской помощи. Кроме того, в соответствии с законом, по результатам проведенных экспертиз к медицинским организациям применяются финансовые санкции за нарушения в качестве оказания медицинской помощи, что приводит к уменьшению финансирования медицинских организаций и не способствует улучшению качества медицинской помощи.

Приказ ФФОМС от 28.02.2019 г. №36 «Об утверждении Порядка организации и проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию» детализирует проведение всех видов контроля по ОМС [14]. В федеральном законе 323 указано, что медицинская помощь должна оказываться с применением порядков и стандартов оказания медицинской помощи, а с 2021 г. и на основании клинических рекомендаций [17]. В настоящее время утверждено 67 стандартов оказания скорой медицинской помощи, 268 стандартов оказания первичной медико-санитарной помощи и 469 стандартов оказания специализированной помощи. Существует большое количество порядков оказания медицинской помощи. В порядке оказания медицинской помощи есть табели оснащения структурных подразделений медицинских организаций, а также рекомендуемые штатные нормативы. В связи с недостаточным финансированием здравоохранения, а также в результате применения к медицинским организациям финансовых санкций в системе ОМС, применения штрафов по результатам проверок Росздравнадзором, а также в связи с проведением необходимых конкурсных процедур при закупке оборудования и необходимого оснащения выполнить требования порядков в области оснащения структурных подразделений для медицинских организаций достаточно сложно. Недостаток кадров медицинских работников также не позволяет медицинским организациям выполнить рекомендуемые штатные нормативы. Указанные нами проблемы не приводят к улучшению качества медицинской помощи. С учетом того, что все указанные виды контроля проводятся ретроспективно, по медицинской документации и по уже оказанным случаям медицинской помощи, это приводит к выявлению системных нарушений в организации и качестве оказания медицинской помощи, позволяет разрабатывать планы по улучшению качества медицинской помощи, но не влияет существенно на качество медицинской помощи в процессе её оказания.

Помимо государственного, ведомственного и внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности, проводилась еще и независимая оценка качества оказания услуг медицинскими организациями в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14.05.2015 г. №240 «Об утверждении Методических рекомендаций по проведению независимой оценки качества оказания услуг медицинскими организациями» [7]. Независимая оценка качества оказания услуг медицинскими организациями является одной из форм общественного контроля и проводится в целях предоставления гражданам информации о качестве оказания услуг медицинскими организациями, а также в целях повышения качества их деятельности. Указанный выше приказ был отменен приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.10.2017 г. №810 «Об отмене приказа Министерства здравоохранения

Российской Федерации от 14 мая 2015 г. №240 «Об утверждении Методических рекомендаций по проведению независимой оценки качества оказания услуг медицинскими организациями» [7,9].

Организация и проведение независимой оценки качества оказания услуг медицинскими организациями осуществляется в соответствии со статьей 79.1 Федерального закона №23-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и проводится не чаще одного раза в год и не реже одного раза в 3 года [17]. В соответствии с пунктами 2, 3, 6 части 4 статьи 79.1 Федерального закона №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» уполномоченные органы формируют общественные советы по проведению независимой оценки качества оказания услуг медицинскими организациями и утверждают соответствующие положения о них или возлагают функции по проведению независимой оценки качества оказания услуг медицинскими организациями на существующие при этих уполномоченных органах общественные советы [17].

При проведении независимой оценки качества оказания услуг медицинскими организациями используется общедоступная информация о медицинских организациях, размещаемая, в том числе в форме открытых данных.

Согласно статье 79.1 Федерального закона №323 от 21.1.2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» независимая оценка качества оказания услуг медицинскими организациями предусматривает оценку условий оказания услуг по таким общим критериям, как открытость и доступность информации о медицинской организации; комфортность условий предоставления медицинских услуг и доступность их получения; время ожидания предоставления медицинской услуги; доброжелательность, вежливость, компетентность работников медицинской организации; удовлетворенность оказанными услугами [17]. Показатели, характеризующие общие критерии оценки качества оказания услуг медицинскими организациями, в отношении которых проводится независимая оценка, были утверждены приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.11.2014 г. №787н «Об утверждении показателей, характеризующих общие критерии оценки качества оказания услуг медицинскими организациями, который также утратил силу» [6]. Федеральный закон от 21 июля 2014 г. №256-ФЗ "О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам проведения независимой оценки качества оказания услуг организациями в сфере культуры, социального обслуживания, охраны здоровья и образования" внес изменения в статью 79.1. Федерального закона от 21.1.2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» о проведении независимой оценке качества медицинскими организациями [17, 18].

Независимая оценка качества оказания услуг медицинскими организациями проводится в обязательном порядке в отношении медицинских организаций, участвующих в реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, независимо от их ведомственной принадлежности и формы собственности.

Необходимо отметить, что медицинская помощь должна оказываться в соответствии с критериями доступности и качества медицинских услуг, которые отражены в программе государственных гарантий, утвержденной Постановлением правительства Российской Федерации от 28.12.2020 г. №2299 «Об утверждении программы государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи на 2021-2023 годы» [4]. Также Министерством здравоохранения Российской Федерации издан приказ от 10.05.2017 г. №203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи», в соответствии с которым должна оказываться качественная медицинская помощь [8]. На наш взгляд, на улучшение качества медицинской помощи в процессе её оказания влияет выполнение стандартов медицинской помощи, клинических рекомендаций и постоянный контроль со стороны заведующих отделениями в соответствии с приказом Минздрава России от 10.05.2017 г. №203н.

Выводы

1. Большое количество нормативных актов, регулирующих контроль качества и безопасности медицинской деятельности, свидетельствует об отсутствии единого подхода к контролю качества медицинской деятельности.
2. С учетом недостаточного количества врачей и средних медработников в стране в целом и в отдельных медицинских организациях, а также проблем с транспортной доступностью медицинских организаций для сельских жителей, обеспечить должное качество и доступность

медицинской помощи в соответствии с требованиями нормативных актов не представляется возможным во многих медицинских организациях.

3. Большое количество различных проверок качества оказания медицинской помощи, большое количество проверяющих организаций не способствуют повышению качества медицинской помощи.
4. В связи с недостаточным финансированием здравоохранения, а также в результате применения к медицинским организациям финансовых санкций в системе ОМС, применения штрафов по результатам проверок Росздравнадзором, финансовое положение медицинских организаций ухудшается, что не приводит к улучшению качества оказания медицинской помощи.
5. С учетом того, что все указанные виды контроля проводятся ретроспективно, по медицинской документации и по уже оказанным случаям медицинской помощи, это приводит к выявлению системных нарушений в организации и качества оказания медицинской помощи, но не влияет существенно на качество медицинской помощи в процессе её оказания.
6. Оказание медицинской помощи в соответствии со стандартами и клиническими рекомендациями, а также контроль за качеством оказываемой медицинской помощи со стороны заведующих отделениями в соответствии с приказом Минздрава России от 10.05.2017 г. №203 – основные формы контроля качества медицинской помощи в процессе её оказания [8].

Предложения

1. Разработать единый нормативный акт на уровне Постановления Правительства Российской Федерации, в котором были бы отражены положения о контроле качества и безопасности медицинской деятельности на государственном, ведомственном уровнях и в медицинских организациях государственной системы здравоохранения.
2. Отменить на период экономического кризиса в связи с пандемией коронавируса все финансовые санкции к медицинским организациям по результатам контроля в системе ОМС.
3. Установить частоту плановых проверок вне системы ОМС на уровне 1 раз в год, в т.ч. и при внутреннем контроле качества медицинской помощи.
4. На наш взгляд, внедрение системы индикаторов риска в качестве оснований для проведения внеплановых проверок при ведомственном контроле качества и безопасности медицинской деятельности позволит сократить количество этих проверок и улучшит качество оказания медицинской помощи.

Литература (references)

1. Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан (утв. Верховным Советом Российской Федерации 22.07.1993 №5487-1) [*Osnovy zakonodatel'stva Rossijskoj Federacii ob ohrane zdorov'ja grazhdan (utv. Verhovnym Sovetom Rossijskoj Federacii 22.07.1993 №5487-1)* Fundamentals of the Legislation of the Russian Federation on the Protection of public health (approved by the Supreme Council of the Russian Federation on 22.07.1993 N5487-1) (in Russian)].
2. Постановление Правительства Российской Федерации от 12.11.2012 №1152 «Об утверждении Положения о государственном контроле качества и безопасности медицинской деятельности». [*Postanovlenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 12.11.2012 №1152 «Ob utverzhdenii Polozhenija o gosudarstvennom kontrole kachestva i bezopasnosti medicinskoj dejatel'nosti»*. Resolution of the Government of the Russian Federation N1152 of 12.11.2012 "On Approval of the Regulations on State Control of the Quality and Safety of Medical Activities" (in Russian)]
3. Постановление Правительства Российской Федерации от 17.08.2016 №806 «О применении риск-ориентированного подхода при организации отдельных видов государственного контроля (надзора) и внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации» [*Postanovlenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 17.08.2016 №806 «O primenenii risk-orientirovannogo podhoda pri organizacii otdel'nyh vidov gosudarstvennogo kontrolja (nadzora) i vnesenii izmenenij v nekotorye акты Pravitel'stva Rossijskoj Federacii»*. Resolution of the Government of the Russian Federation N806 of 17.08.2016 "On the application of a risk-based approach to the organization of certain types of State control (supervision) and amendments to certain Acts of the Government of the Russian Federation" (in Russian)].
4. Постановление Правительства Российской Федерации от 28.12.2020 №2299 «Об утверждении программы государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи на 2021-2023 годы» [*Postanovlenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 28.12.2020 №2299 «Ob utverzhdenii programmy*

- gosudarstvennyh garantij besplatnogo okazaniya medicinskoj pomoshhi na 2021-2023 gody*». Resolution of the Government of the Russian Federation of 28.12.2020 N2299 "On approval of the Program of State guarantees of free medical care for 2021-2023" (in Russian)]
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.12.2012 №1340н «Об утверждении порядка организации и проведения ведомственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности» [*Prikaz Ministerstva zdravooxranenija Rossijskoj Federacii ot 21.12.2012 №1340n «Ob utverzhdenii porjadka organizacii i provedenija vedomstvennogo kontrolja kachestva i bezopasnosti medicinskoj dejatel'nosti*». Order of the Ministry of Health of the Russian Federation N1340n of 21.12.2012 "On Approval of the Procedure for Organizing and Conducting Departmental Quality and Safety Control of Medical Activities" (in Russian)]
 6. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.11.2014 №787н «Об утверждении показателей, характеризующих общие критерии оценки качества оказания услуг медицинскими организациями» [*Prikaz Ministerstva zdravooxranenija Rossijskoj Federacii ot 28.11.2014 №787n «Ob utverzhdenii pokazatelej, harakterizujushhih obshhie kriterii ocenki kachestva okazaniya uslug medicinskimi organizacijami*». Order of the Ministry of Health of the Russian Federation N787n of 28.11.2014 "On Approval of indicators characterizing the general criteria for assessing the quality of services provided by medical organizations" (in Russian)]
 7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14.05.2015 №240 «Об утверждении Методических рекомендаций по проведению независимой оценки качества оказания услуг медицинскими организациями» [*Prikaz Ministerstva zdravooxranenija Rossijskoj Federacii ot 14.05.2015 №240 «Ob utverzhdenii Metodicheskix rekomendacij po provedeniju nezavisimoj ocenki kachestva okazaniya uslug medicinskimi organizacijami*». Order of the Ministry of Health of the Russian Federation N240 of 14.05.2015 "On Approval of Methodological Recommendations for Conducting an Independent Assessment of the Quality of Services Provided by Medical Organizations" (in Russian)]
 8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10.05.2017 №203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» [*Prikaz Ministerstva zdravooxranenija Rossijskoj Federacii ot 10.05.2017 №203n «Ob utverzhdenii kriteriev ocenki kachestva medicinskoj pomoshhi*». Order of the Ministry of Health of the Russian Federation N203n of 10.05.2017 "On Approval of Criteria for Assessing the Quality of Medical Care" (in Russian)]
 9. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.10.2017 №810 «Об отмене приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 мая 2015 г. №240 «Об утверждении Методических рекомендаций по проведению независимой оценки качества оказания услуг медицинскими организациями» [*Prikaz Ministerstva zdravooxranenija Rossijskoj Federacii ot 13.10.2017 №810 «Ob otmene priказа Ministerstva zdravooxranenija Rossijskoj Federacii ot 14 maja 2015 g. №240 «Ob utverzhdenii Metodicheskix rekomendacij po provedeniju nezavisimoj ocenki kachestva okazaniya uslug medicinskimi organizacijami*». Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 13.10.2017 N810 "On the Cancellation of Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 14 May 2015 N240 "On the Approval of Methodological Recommendations for conducting an Independent assessment of the quality of services provided by medical organizations" (in Russian)]
 10. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 07.06.2019 №381н «Об утверждении Требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности» [*Prikaz Ministerstva zdravooxranenija Rossijskoj Federacii ot 07.06.2019 №381n «Ob utverzhdenii Trebovanij k organizacii i provedeniju vnutrennego kontrolja kachestva i bezopasnosti medicinskoj dejatel'nosti*». Order of the Ministry of Health of the Russian Federation N381n dated 07.06.2019 "On Approval of the Requirements for the organization and conduct of Internal quality control and safety of medical activities" (in Russian)]
 11. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 18.06.2020 №597н «Об индикаторе риска нарушения обязательных требований, используемом в качестве основания для проведения внеплановых проверок при осуществлении Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и ее территориальными органами государственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности» [*Prikaz Ministerstva zdravooxranenija Rossijskoj Federacii ot 18.06.2020 №597n «Ob indikatore riska narushenija objazatel'nyh trebovanij, ispol'zuemom v kachestve osnovanija dlja provedenija vneplanovyh proverok pri osushhestvlenii Federal'noj sluzhboj po nadzoru v sfere zdravooxranenija i ee territorial'nymi organami gosudarstvennogo kontrolja kachestva i bezopasnosti medicinskoj dejatel'nosti*». Order of the Ministry of Health of the Russian Federation N597n of 18.06.2020 "On the indicator of the risk of violation of mandatory requirements used as a basis for unscheduled inspections carried out by the Federal Service for Supervision of Healthcare and its territorial bodies of state control of the quality and safety of medical activities" (in Russian)]
 12. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31.07.2020 №785н «Об утверждении требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской

- деятельности» [*Prikaz Ministerstva zdravooxranenija Rossijskoj Federacii ot 31.07.2020 №785n «Ob utverzhdenii trebovanij k organizacii i provedeniju vnutrennego kontrolja kachestva i bezopasnosti medicinskoj dejatel'nosti»*]. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 31.07.2020 N785n "On Approval of the requirements for the organization and conduct of internal quality control and safety of medical activities" (in Russian)]
13. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31.07.2020 №787н «Об утверждении порядка организации и проведения ведомственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности» [*Prikaz Ministerstva zdravooxranenija Rossijskoj Federacii ot 31.07.2020 №787n «Ob utverzhdenii porjadka organizacii i provedenija vedomstvennogo kontrolja kachestva i bezopasnosti medicinskoj dejatel'nosti»*]. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation N787n of 31.07.2020 "On Approval of the Procedure for Organizing and Conducting Departmental quality and Safety Control of Medical activities" (in Russian)]
14. Приказ ФФОМС от 28.02.2019 №36 «Об утверждении Порядка организации и проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию» [*Prikaz FFOMS ot 28.02.2019 №36 «Ob utverzhdenii Porjadka organizacii i provedenija kontrolja ob'emov, srokov, kachestva i uslovij predostavlenija medicinskoj pomoshhi po objazatel'nomu medicinskomu strahovaniju»*]. Order of the Federal Health Insurance Fund of 28.02.2019 N36 "On approval of the Procedure for organizing and conducting control of the volume, timing, quality and conditions of providing medical care for compulsory health insurance" (in Russian)]
15. Федеральный закон от 28.06.1991 №1499-І «О медицинском страховании граждан в Российской Федерации» [*Federal'nyj zakon ot 28.06.1991 №1499-I «O medicinskom strahovanii grazhdan v Rossijskoj Federacii»*]. Federal Law N1499-I of 28.06.1991 "On Medical Insurance of Citizens in the Russian Federation" (in Russian)]
16. Федеральный закон от 29.11.2010 №326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» [*Federal'nyj zakon ot 29.11.2010 №326-FZ «Ob objazatel'nom medicinskom strahovanii v Rossijskoj Federacii»*]. Federal Law N326-FZ of 29.11.2010 "On Compulsory Health Insurance in the Russian Federation" (in Russian)]
17. Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [*Federal'nyj zakon ot 21.11.2011 №323-FZ «Ob osnovah ohrany zdorov'ja grazhdan v Rossijskoj Federacii»*]. Federal Law N323-FZ of 21.11.2011 "On the Basics of Public Health Protection in the Russian Federation" (in Russian)]
18. Федеральный закон от 21.07.2014 №256-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам проведения независимой оценки качества оказания услуг организациями в сфере культуры, социального обслуживания, охраны здоровья и образования» [*Federal'nyj zakon ot 21.07.2014 №256-FZ «O vnesenii izmenenij v otdel'nye zakonodatel'nye akty Rossijskoj Federacii po voprosam provedenija nezavisimoj ocenki kachestva okazanija uslug organizacijami v sfere kul'tury, social'nogo obsluzhivanija, ohrany zdorov'ja i obrazovanija»*]. Federal Law N256-FZ of 21.07.2014 "On Amendments to Certain Legislative Acts of the Russian Federation on the Issues of Conducting an Independent assessment of the quality of services provided by organizations in the field of culture, social services, health and education" (in Russian)]

Информация об авторах

Косарева Елена Анатольевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: oz-sigma@mail.ru

Дехнич Светлана Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: oz-sigma@mail.ru

Клыков Алексей Игоревич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: oz-sigma@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК 615.15

07.00.10 История науки и техники

DOI: 10.37903/vsgma.2021.1.30

ЦИКЛОВАЯ МЕТОДИЧЕСКАЯ КОМИССИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ДИСЦИПЛИН НА РУБЕЖЕ 100-ЛЕТИЯ СГМУ**© Лосенкова С.О., Крикова А.В., Фаращук Н.Ф., Новиков В.Е., Козлов С.Н., Федосов Е.А., Лямец Л.Л.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 21409, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Изучение исторических фактов, связанных с работой кафедр СГМУ в период с 2002 по 2020 г., входящих в состав цикловой методической комиссии (ЦМК) фармацевтических дисциплин.

Методика. Работа выполнена с применением сравнительно-исторического и проблемно-хронологического методов исследования. Использованы архивные материалы, представленные председателем ЦМК фармацевтических дисциплин Лосенковой С.О., а также заведующими кафедрами, входящими в состав ЦМК фармацевтических дисциплин, изучено мнение 36 студентов 5 курса (85,7% от курса) путем их аудиторного анкетирования (анонимное заполнение).

Результаты. Изучена хронология событий, связанных с работой факультета и ЦМК фармацевтических дисциплин, начиная с 2002 г. по настоящее время, определен вклад сотрудников кафедр СГМУ в развитие факультета, а также изучено мнение студентов об образовательном процессе на кафедрах.

Заключение. Учебный процесс на факультете осуществляется не только под руководством деканата, Ученого совета факультета, ЦМС, но и ЦМК фармацевтических дисциплин. Все кафедры, входящие в состав ЦМК фармацевтических дисциплин, уделяют большое внимание организации учебного процесса и совершенствованию его методического обеспечения, используя в своей работе интерактивные методы обучения, при этом ориентируясь на требования локальных нормативных актов, а также нормативной документации, регламентирующей фармацевтическую деятельность.

Ключевые слова: ЦМК фармацевтических дисциплин, профессорско-преподавательский состав СГМУ

CYCLE METHODOLOGICAL COMMISSION FOR PHARMACEUTICAL DISCIPLINES AT THE BORDER OF THE 100th ANNIVERSARY OF SSMU**Losenkova S.O., Krikova A.V., Farashuk N.F., Novikov V.E., Kozlov S.N., Fedosov E.A., Lyamets L.L.***Smolensk State Medical University, Krupskoy St., 28, 214019, Smolensk, Russia**Abstract*

Objective. To study the historic facts connected with work of the departments of SSMU during the period from 2002 to 2020, that are a part of the cyclic methodical commission (CMC) of pharmaceutical disciplines.

Methods. The study is carried out with comparative-historical and problem-chronological methods. The archival materials presented by chairman of CMC of pharmaceutical disciplines Losenkova S. and also the departments which are a part of CMC of pharmaceutical disciplines were used, and the opinion of 36 students of the 5 year (85,7 % students) was assessed by classroom questioning (anonymous filling) were studied.

Results. The chronology of the events connected with the work of the faculty and CMC of pharmaceutical disciplines, since 2002 by present time was studied, the contribution of employees of the

departments of SSMU to faculty development was defined and also the opinion of students on educational process on chairs was studied.

Conclusion. Educational process at the faculty is carried out not only under the guidance of the dean's office, the faculty Academic council, CMC, but also by CMC of pharmaceutical disciplines. All departments which are a part of CMC of pharmaceutical disciplines, pay big attention to the organization of educational process and to perfection of its methodical maintenance, using in the work interactive methods of training, thus being guided on the requirements of local statutory acts, and also the standard documentation regulating pharmaceutical activity.

Keywords: CMC of pharmaceutical disciplines, teaching staff of SSMU

Введение

Учебный процесс на фармацевтическом факультете осуществляется не только под руководством деканата (декан – д.фарм.н. доцент Крикова А.В.), Ученого совета факультета, центрального методического совета (ЦМС), но и цикловой методической комиссии (ЦМК) фармацевтических дисциплин.

Фармацевтический факультет был образован в 2002 г., цикловая методическая комиссия фармацевтических дисциплин была сформирована в 2008 г., состав которой был утвержден на заседании Ученого совета фармацевтического факультета 21 октября 2008 г. (протокол №11). Первый состав ЦМК фармацевтических дисциплин включал представителей 6 кафедр, несколько позже их количество было увеличено до 8 кафедр.

Цель – изучение исторических фактов, связанных с работой кафедр СГМУ в период с 2002 по 2020 г., входящих в состав цикловой методической комиссии (ЦМК) фармацевтических дисциплин.

Функционирование ЦМК на фармацевтическом факультете

Межкафедральная интеграция и координация преподавания на фармацевтическом факультете осуществляется взаимодействием кафедр в рамках заседаний ЦМК, в состав которой в настоящее время входят представители 7 кафедр, на которых занимаются студенты фармацевтического факультета: кафедра фармацевтической технологии (председатель доцент д.фарм.н. Лосенкова С.О., секретарь ЦМК доцент к.фарм.н. Пантюхина К.И.), кафедра общей и медицинской химии (доцент к.х.н. Дьяков М.Ю.), кафедра физики, математики и медицинской информатики (доцент к.п.н. Деревцова С.Н.), кафедра микробиологии (доцент к.мед.н. Кирюшенкова С.В, с 2019 г. доцент к.м.н. Азовскова О.В.), кафедра фармакологии (профессор д.мед.н. Платонов И.А.), кафедра клинической фармакологии (профессор д.мед.н. Решедько Г.К.), кафедра управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России (доцент д.фарм.н. Крикова А.В.). В период с 2008 г. по 2019 г. в состав ЦМК фармацевтических дисциплин входила также кафедра фармацевтической химии и фармакогнозии с курсом фармации ДПО, которая в сентябре 2019 г. была расформирована.

Работа ЦМК базируется на приказах ректора и положениях, утвержденных на ЦМС и Совете по качеству. Анализ результатов работы ЦМК позволяет выявить педагогический, научный потенциал его сотрудников. Все рабочие программы, предназначенные для специальности «Фармация», а также учебные издания обязательно рассматриваются на заседаниях ЦМК и рекомендуются для утверждения на ЦМС. Это позволяет оценить соответствие учебных изданий, рабочих программ, экзаменационных билетов требованиям локальных актов и регламентирующей фармацевтическую деятельность нормативной документации. На заседаниях ЦМК ежегодно рассматриваются вопросы планирования и подготовки баз учебных и производственных практик, готовности выпускающих кафедр к итоговой государственной аттестации (ИГА), а также реализации мероприятий по устранению замечаний, сделанных председателем ИГАК, вопросы подготовки кафедр к внутреннему аудиту, планирования студенческих дипломных работ, оснащенности учебных аудиторий оборудованием, реактивами, фармацевтическими субстанциями, учебными изданиями. Студенты фармацевтического факультета до 2019 г. активно принимали участие во внутривузовских фармацевтических олимпиадах, организованных на базах трех выпускающих кафедр. В 2009 г. студенты 5 курса фармацевтического факультета СГМА участвовали во Всероссийской студенческой олимпиаде на базе МГМА им. И.М. Сеченова и заняли 2 призовое место (руководитель группы доцент Лосенкова С.О.).

Организация учебного процесса на фармацевтическом факультете

Студенты фармацевтического факультета 1-5-го курсов проходят обучение на 19 кафедрах, изучая 49 дисциплин (без учета учебных и производственных практик), из них 10 дисциплин позволяют студентам углубленно изучать различные виды химии.

На кафедре общей и медицинской химии СГМУ студенты 1-2 курса фармацевтического факультета, начиная с 2002 г. (год образования факультета), изучают 6 химических дисциплин: «Общая и неорганическая химия» (лектор доцент к.б.н. Теленкова О.Г., практические занятия проводит доцент к.б.н. Теленкова О.Г., старший преподаватель Кокарева Е.В.), «Физическая и коллоидная химия», «Физическая химия» как вариативная дисциплина (лектор профессор д.мед.н. Фаращук Н.Ф., практические занятия проводят доцент Теленкова О.Г., доцент к.б.н. Смирнова Л.М., старший преподаватель Федотова О.А.), «Аналитическая химия» (лектор доцент к.х.н. Дьяков М.Ю., практические занятия проводят доцент к.б.х. Маркова Е.О., доцент Дьяков М.Ю.), а также две дисциплины по выбору «Химия биогенных элементов» и «Химическая природа ЛС» (лектор профессор Фаращук Н.Ф., практические занятия проводят старший преподаватель к.б.н. Корякина Ю.П., старший преподаватель Федотова О.А.).

По результатам обработки анкет, полученных от студентов путем их анкетирования, студенты 5 курса практически не испытывают сложностей при изучении «Физической и коллоидной химии», а также «Аналитической химии» (средние баллы 4,4 и 4,1 соответственно; диапазон возрастания уровня сложности от 1 до 10). При этом каждый третий студент отмечает благоприятную атмосферу для обучения на кафедре (30,56% респондентов), а также хорошее оснащение практических занятий по общей и неорганической химии (средний балл 3,7 в диапазоне от 1 до 5 баллов).

На кафедре общей и медицинской химии с 2002 г. и по настоящее время действует научный кружок под руководством заведующего кафедрой профессора Фаращука Н.Ф., на заседаниях которого студенты 2 курса при непосредственном участии доц. Дьякова М.Ю. и доцента Марковой Е.О. занимаются научными исследованиями, результаты которых докладывают на ежегодных студенческих научных конференциях. Сотрудники кафедр СГМУ, на которых занимаются студенты фармацевтического факультета, действительно, отмечают высокую активность и заинтересованность студентов в этом направлении. О научной активности студентов факультета периодически докладывают представители кафедр не только на Совете факультета, но и на заседаниях ЦМК.

В своей работе сотрудники кафедры общей и медицинской химии широко используют интерактивные методы обучения [4, 9]. На кафедре общей и медицинской химии в период с 2002 по 2020 годы для студентов фармацевтического факультета подготовлено сотрудниками кафедры 12 учебных и учебно-методических пособий. Действительно, студенты отмечают хорошую оснащенность дисциплин кафедры общей и медицинской химии учебными изданиями.

Знания и практические навыки в рамках определенных компетенций, приобретаемые студентами на кафедре общей и медицинской химии, необходимы студентам 3-5 курсов для изучения фармацевтической химии, физико-химических методов анализа ЛС, токсикологической химии, фармакогнозии. Выпускники, обладающие углубленными знаниями в области фармацевтической химии и проявляющие к ней интерес, поступают в ординатуру или трудоустраиваются в аптечные организации с правом изготовления ЛС, а также на фармацевтические предприятия. Провизором-аналитиком выпускник имеет право работать только после обучения в 2-ух годичной ординатуре по фармацевтической химии.

На кафедре физики, математики и медицинской информатики студенты первых курсов фармацевтического факультета изучают следующие дисциплины: «Физика», «Математика», «Информатика», «Статистический анализ в фармации», «Математическая биофизика», «Фармацевтическая информатика». Лекции читают, а также проводят практические занятия доцент к.т.н. Лямец Л.Л. (заведующий кафедрой), доцент к.п.н. Деревцова С.В., старшие преподаватели Петров И.Е., Дмитриева Е.В., Колпакова М.А., Кошеварова Н.П. До апреля 2013 г. заведовал кафедрой и читал лекции профессор д.т.н. Кириллов С.К., при непосредственном участии которого студенты проводили научные исследования не только в области физики, но и технологии изготовления, стандартизации ЛС. Кафедра математики и медицинской информатики была оснащена оборудованием (ультразвуковой гомогенизатор, разрывная машина), которое студенты использовали при выполнении курсовых и дипломных работ по фармацевтической технологии.

В настоящее время студенты фармацевтического факультета также работают на оборудовании кафедры физики, математики и медицинской информатики и углубленно под руководством преподавателей занимаются исследованием математических моделей, применяемых в

фармацевтической науке и практике. Руководителем студенческого научного кружка является старший преподаватель Соловьева И.Н. Результаты научных исследований студенты докладывают на ежегодных студенческих научных конференциях. По результатам отзывов, полученных путем анкетирования, студенты отмечают хорошее оснащение материально-технической базы кафедры физики, математики и медицинской информатики (средний балл 3,5, диапазон от 1 до 5). В период с 2002 г. по 2020 г. на кафедре физики, математики и медицинской информатики было подготовлено 12 учебных и учебно-методических пособий, из них 5 пособий изданы за последние 10 лет.

На 1-2 курсе студенты фармацевтического факультета изучают «Микробиологию» (лектор доцент к.м.н. Азовскова О.В.). Практические занятия на кафедре микробиологии проводят доцент Азовскова О.В. и доцент к.м.н. Кирюшенкова С.В., которая длительное время работала также на кафедре фармацевтической технологии в биотехнологическом направлении создания ЛП. Знания в области микробиологии, несомненно, важны для студентов фармацевтического факультета с целью последующего изучения ими фармацевтической технологии и биотехнологии ЛС. На кафедре студенты работают на лабораторном оборудовании, с питательными средами, наборами реактивов. В рамках работы научного кружка студенты под руководством преподавателей делают микробиологические посевы, определяя микробиологическую чистоту, стерильность ЛФ. Классифицируют ЛП на категории по микробиологической чистоте. Исследуют потенциальную антибактериальную активность ЛП. Представляемые кафедрой микробиологии НИР всегда интересны, перспективны в области фармации, поэтому на выпускающих кафедрах некоторые работы используются студентами в качестве базы для выполнения курсовых и НИР по фармацевтической технологии [1]. Результаты научных исследований студенты также докладывают на ежегодных студенческих научных конференциях.

По результатам отзывов, полученных путем анкетирования, студенты не испытывают сложностей при изучении микробиологии (средний балл 5,5; диапазон возрастания уровня сложности от 1 до 10 баллов), 11,54% студентов 5 курса фармацевтического факультета ранее участвовали в работе студенческого научного кружка кафедры микробиологии.

Начиная с 3 курса, студенты фармацевтического факультета начинают изучать одну из важных дисциплин, «Фармакологию». В соответствии с требованиями профессионального стандарта «Провизор» выпускники фармацевтического факультета должны оказывать квалифицированную фармацевтическую помощь населению, пациентам медицинских организаций в форме фармацевтического консультирования в рамках концепции ответственного самолечения. Этому также способствуют знания, получаемые студентами при изучении вариативной дисциплины кафедры «Лекарственные несовместимости, нежелательные реакции ЛВ».

Лекции по фармакологии студентам заочной формы обучения фармацевтического факультета до 2020 г. читала доцент к.м.н. Ковалева Л.А., студентам очной формы обучения читает профессор д.м.н. Новиков В.Е. Знания фармакологических групп, механизмов действия ЛП, способов применения, лекарственных форм, видов взаимодействий ЛС при комбинированной терапии, взаимодействий ЛС с компонентами пищи, необходимы выпускникам фармацевтического факультета для оказания квалифицированной помощи населению. Практические занятия, проводимые под руководством профессора Новикова В.Е., доцента Ковалевой Л.А., доцента к.м.н. Левченко О.С., ассистента Усачевой Н.Э., позволяют приобрести профессиональные компетенции в области информирования населения о наличии современного ассортимента ЛП по различным фармакологическим группам в аптечной организации. На кафедре фармакологии под руководством профессора Новикова В.Е. действует студенческий научный кружок, в работе которого принимают активное участие студенты 3-4 курсов фармацевтического факультета. Студенты выступают с докладами, подготовленными под руководством доцента Ковалевой Л.А., доцента Левченко О.С., ассистента Усачевой Н.Э. В рамках научной деятельности студенты занимаются написанием научных рефератов и обзоров по актуальным вопросам фармакологии, анкетированием фармацевтических работников и населения с целью изучения их информированности об основных фармакологических свойствах ЛП, проводят оценку рецептурных прописей. В период с 2002 г. по 2020 г. на кафедре фармакологии подготовлено 7 учебных и учебно-методических пособий для студентов фармацевтического факультета, из них 3 пособия подготовлены за последние 10 лет [7].

По результатам отзывов, полученных путем анкетирования, 27,78% студентов 5 курса фармацевтического факультета отмечают фармакологию как дисциплину сложную и трудоемкую в изучении. При этом каждый третий студент (30,56% респондентов) отмечает благоприятную атмосферу для обучения на кафедре, указывают на хорошую оснащенность студентов учебниками и учебными пособиями (средний балл 3,8 в диапазоне от 1 до 5 баллов).

Студенты 4-5 курсов фармацевтического факультета изучают не менее важную, чем «Фармакология», дисциплину «Клиническая фармакология», знания которой позволяют выпускникам при проведении фармацевтического консультирования ориентироваться в вопросах фармакотерапии, фармакоэкономики, фармакогенетики. Приказами МЗ РФ №647н от 31.08.2016 г. «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики ЛП для медицинского применения» и приказом МЗ РФ №403н от 11.07.2017 г. №403н «Об утверждении правил отпуска ЛП для медицинского применения, в том числе иммунобиологических ЛП, аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» закреплена обязанность фармацевтических работников проводить фармацевтическое консультирование населения, пациентов медицинских организаций в рамках концепции ответственного самолечения, осуществляя безрецептурный отпуск ЛП. На протяжении 18 лет лекции на кафедре клинической фармакологии читают профессор д.м.н. Козлов С.Н., профессор Решедько Г.К., доцент к.м.н. Хайкина Е.В., доцент к.м.н. Данилов А.И. Практические занятия проводят профессор Решедько Г.К., доцент к.м.н. Хайкина Е.В., доцент к.м.н. Данилов А.И. На кафедре функционирует студенческий кружок под руководством доцента Данилова А.И. За 18 лет на кафедре подготовлено 8 учебных и учебно-методических пособий, из них 4 пособия за последние 10 лет [2]. По результатам отзывов, полученных путем анкетирования, студенты практически не испытывают сложностей при изучении клинической фармакологии (средний балл 4,5 в диапазоне от 1 до 10 баллов).

Студенты 3-5 курсов фармацевтического факультета на выпускающей кафедре фармацевтической технологии на протяжении 3 лет изучают «Фармацевтическую химию», в течение 2,5 лет «Фармацевтическую технологию», в течение полугода «Физико-химические методы в анализе ЛВ», «Биотехнологию», вариативную дисциплину «Биотехнологические аспекты в создании ЛП». До сентября 2019 года дисциплины «Фармацевтическая химия» и «Физико-химические методы в анализе ЛВ» студенты изучали на кафедре фармацевтической химии и фармакогнозии с курсом фармации ДПО, которая в 2019 г. была реформирована. На протяжении 15 лет лекции по «Фармацевтической технологии», «Биотехнологии», а также лекции по «Фармацевтической химии» (с 2019 г.) для студентов 3-5 курсов читает заведующая кафедрой доцент д.фарм.н. Лосенкова С.О. Лекции для студентов 3-4-5 курсов по «Фармацевтической химии», по «Физико-химическим методам в анализе ЛВ», по «Биотехнологическим аспектам в создании ЛП» читает доцент к.фарм.н. Пантюхина К.И. Практические занятия по «Фармацевтической технологии», «Фармацевтической химии», «Биотехнологии», по «Физико-химическим методам в анализе ЛВ» у студентов 3-5 курсов проводят доцент Пантюхина К.И., старший преподаватель Гладкая Ю.В., преподаватель Торшина Ю.В. (до 2019 г. доцент к.фарм.н. Кисилева А.Н., старший преподаватель Васильева О.В., старший преподаватель Коган Е.Г. и другие).

На кафедре фармацевтической технологии функционирует студенческий научный кружок под общим руководством доцента Лосенковой С.О. при непосредственном участии преподавателя Торшиной Ю.В., на котором с докладами выступают студенты 4-5 курсов фармацевтического факультета по результатам своей научной деятельности. Получаемые студентами профессиональные компетенции дают право выпускникам факультета заниматься изготовлением ЛП в аптечных организациях, обеспечивают возможность работы в центрах сертификации и контроля качества ЛС после прохождения ординатуры по «Фармацевтической химии и фармакогнозии», право работы в отделах ОТК (ОКК) фармацевтических предприятий-производителей ЛС. В своей работе сотрудники используют интерактивные методы обучения [8]. На данной кафедре студенты 3-5 курсов практикуются на 2 учебных и 4 производственных практиках. Базами производственных практик являются производственные аптеки, а также фармацевтические предприятия-производители ЛС.

Кафедра фармацевтической технологии, также, как и кафедра управления и экономики фармации, кафедра фармацевтической химии и фармакогнозии с курсом фармации ДПО берут свое начало с кафедры фармации, решение о создании которой было принято на заседании Ученого совета 01 июня 2004 года. В период с 2004 по 2020 гг. по различным дисциплинам кафедры фармацевтической технологии было подготовлено 51 учебно-методическое пособие, из них 12 пособий за последние 10 лет.

По результатам отзывов, полученных путем анкетирования, 72,22% студентов 5 курса фармацевтического факультета отмечают фармацевтическую технологию и фармацевтическую химию как дисциплины сложные и трудоемкие в изучении (средние баллы 7,9 и 6,7 в диапазоне возрастания уровня сложности от 1 до 10). Действительно, студенты на каждом практическом занятии работают с фармацевтическими субстанциями, рецептами, аппаратами и оборудованием, составляют аппаратурные и технологические схемы производства ЛП, совершенствуя свои навыки и приобретая профессиональные компетенции. На протяжении 2-х лет обучения 46,15% студентов 5 курса фармацевтического факультета участвуют в работе студенческого научного кружка

кафедры фармацевтической технологии. Студенты отмечают хорошую оснащенность кафедры учебниками, учебными пособиями (средний балл 3,6 в диапазоне от 1 до 5 баллов), а также оснащенность реактивами, субстанциями, оборудованием (средний балл 3,7). Несмотря на это для проведения практических занятий по фармацевтической химии необходимы ИК-спектрометр, масс-спектрометр, ротационный вискозиметр, так как инструментальные методы идентификации и количественного определения ЛС в составе ЛФ в большинстве случаев являются фармакопейными, а значит приоритетными.

На выпускающей кафедре управления и экономики фармации студенты 4-5 курсов изучают следующие дисциплины: «Управление и экономика фармации» (лекторы доцент д.фарм.н. Крикова А.В., доцент к.фарм.н. Павлюченкова Н.А.), «Медицинское и фармацевтическое товароведение», «Фармакоэкономика» и «Фармакоэпидемиология» (лектор доцент Крикова А.В.), «Фармакогнозия», «Токсикологическая химия» (лектор доцент Пантюхин А.В.), дисциплины по выбору «Нормативно-правовые аспекты обращения лекарственных препаратов», «Конфликтология в аптечных организациях» (лекторы доцент Крикова А.В. и доцент, к.п.н. Дедов Е.Г.). Практические занятия по дисциплинам кафедры проводят заведующий кафедрой, доцент Крикова А.В., доцент Павлюченкова Н.А., доцент Пантюхин А.В., доцент Дедов Е.Г., преподаватель Михайлова О.С. Сотрудниками кафедры реализуется подготовка обучающихся в рамках 3 учебных и 4 производственных практик. В своей работе сотрудники широко используют интерактивные методы обучения [3, 5, 6].

В соответствии с требованиями профессионального стандарта «Провизор» выпускники фармацевтического факультета должны уметь интерпретировать положения законодательных актов, регулирующих обращение ЛС, осуществлять учет и отпуск ЛС и других товаров аптечного ассортимента, осуществлять выкладку ЛП, вести кассовые, организационно-распорядительные, отчетные документы аптечной организации, предметно-количественный учет ЛП, осуществлять эффективные коммуникации в устной и письменной форме с коллегами, другими работниками здравоохранения, пациентами, пользоваться прикладными программами обеспечения фармацевтической деятельности. Эти знания, умения и навыки студенты приобретают при изучении дисциплины кафедры «Управление и экономика фармации».

По результатам обработки анкет, полученных от студентов 5 курса, в 33,33% случаев дисциплина «Управления и экономики фармации» явилась сложной для изучения (средний балл 6,2 в диапазоне возрастания уровня сложности от 1 до 10). При этом каждый второй студент отмечает благоприятную атмосферу на занятиях по дисциплине «Управление и экономика фармации» (55,56% респондентов), а также хорошее оснащение учебниками, учебными пособиями (средний балл 3,7), оргтехникой (средний балл 3,9 в диапазоне от 1 до 5 баллов). В период с 2007 (год образования кафедры) по 2020 г. по различным дисциплинам кафедры управления и экономики фармации сотрудниками было подготовлено 39 учебно-методических пособий, из них 27 пособий подготовлены за последние 10 лет.

В настоящее время все кафедры, входящие в состав ЦМК фармацевтических дисциплин, активно используют в своей работе дистанционные образовательные технологии, позволяющие в период пандемии свести к минимуму снижение качества образовательного процесса. Возможности дистанционных образовательных технологий неограниченны. Они позволяют в удобном режиме изучать информационный материал в рамках самостоятельной работы студентов, просматривать и изучать видеофильмы и видео-презентации по технологии изготовления ЛФ, фармацевтической химии, управлению и экономике фармации. Дистанционные образовательные технологии раскрывают неограниченные возможности образовательного процесса для студентов, которые могли бы получать высшее образование, поступая на заочную форму обучения так, как это было до 2020 г., при условии наличия у них среднего фармацевтического образования.

Заключение

Таким образом, все кафедры, входящие в состав ЦМК фармацевтических дисциплин, уделяют большое внимание организации учебного процесса и совершенствованию его методического обеспечения, используя в своей работе интерактивные методы обучения, внедряя новые методы и методики, при этом ориентируясь на требования локальных нормативных актов, а также нормативной документации, регламентирующей фармацевтическую деятельность. Качество подготовки специалиста с высшим фармацевтическим образованием, способного в полном объеме выполнять свои профессиональные обязанности и трудовые действия, во многом зависит от состояния учебного процесса в образовательной организации. Использование современных образовательных технологий обучения не только при прочтении лекций, но и проведении

практических занятий, оснащенная база практики, позволяют сделать ВУЗ привлекательным для потенциальных абитуриентов и повысить его рейтинг.

Литература (references)

1. Азовскова О.В., Федосов Е.А. Роль компетентностного подхода в изучении микробиологии при подготовке будущих провизоров // Смоленский медицинский альманах. – 2018. – №3. – С. 164-166. [Azovskova O.V., Fedosov E.A. *Smolenskij medicinskij almanach* The Smolensk medical almanac. – 2018. – N3. – P. 164-166. (in Russian)]
2. Жаркова Л.П., Козлов С.Н., Мастыкова Е.К. Клиническая фармакология ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II: учебное пособие. – Смоленск: Издательство СГМУ. – 2019. – 43 с. [Zharkova L.P., Kozlov S.N., Mastykova E.K. *Uchebnoe posobie*. – *Smolensk: Izdatel'stvo SGMU* Manual entitled. – Smolensk: Publishing house SSMU. – 2019. – 43 p. (in Russian)]
3. Лосенкова С.О., Крикова А.В., Кисилева А.Н. и др. Практическая подготовка студентов фармацевтического профиля в современных условиях // Смоленский медицинский альманах. – 2017. – №2. – С. 150-155. [Losenkova S.O., Krikova A.V., Kisileva A.N. i dr. *Smolenskij medicinskij almanac* The Smolensk medical almanac. – 2017. – N2. – P. 50-155. (in Russian)]
4. Маркова Е.О., Павлюченкова Н.А., Фаращук Н.Ф. и др. Роль интернет ресурсов в образовательной деятельности студентов, обучающихся по специальности «Фармация» при изучении дисциплины «Аналитическая химия» // Смоленский медицинский альманах. – 2018. – №3. – С. 107-111. [Markova E.O., Pavluchenkova N.A., Farachuk N.F. i dr. *Smolenskij medicinskij almanac*. The Smolensk medical almanac. – 2018. - N3. – P. 107-111. (in Russian)]
5. Кобыльских М.В., Зайцева В.М., Крикова А.В. и др. Производственная практика на зарубежных фармацевтических предприятиях – важнейшее звено высшего фармацевтического образования // Смоленский медицинский альманах. – 2018. – №3. – С. 193-197. [Kobylskich M.V., Zajceva V.M., Krikova A.V. i dr. *Smolenskij medicinskij almanach*. The Smolensk medical almanac. – 2018. – N3. – P. 193-197. (in Russian)]
6. Крикова А.В., Анащенко Т.А., Павлюченкова Н.А. и др. Роль и место интерактивных методов при подготовке специалистов в области фармации // Фармация и фармакология. – 2016. – Т.4, №1. – С. 91-99. [Krikova A.V., Anachenkova T.A., Pavluchenkova N.A. i dr. *Farmacija i farmakologija*. Pharmacy and pharmacology. – 2016. – T.4, N1. – P. 91-99. (in Russian)]
7. Новиков В.Е., Сизов П.И. Фармакология периферической нервной системы: учебное пособие. – Смоленск: Издательство СГМА. – 2013. – 120 п. [Novicov V.E., Sizov P.I. *Uchebnoe posobie*. – *Smolensk: Izdatel'stvo SGMU* Manual entitled. – Smolensk: Publishing house SSMA. – 2013. – 120 p. (in Russian)]
8. Пантюхина К.И., Лосенкова С.О., Гладкая Ю.В. Применение интерактивных методов обучения на кафедре фармацевтической технологии // Смоленский медицинский альманах. – 2019. – №2. – С. 86-88. [Pantuchina K.I., Losenkova S.O., Gladkaya U.V. *Smolenskij medicinskij almanach* The Smolensk medical almanac. – 2019. – N2. – P. 86-88. (in Russian)]
9. Фаращук Н.Ф., Теленкова О.Г., Корякина Ю.П. Использование виртуальных химических лабораторий в процессе изучения общей и неорганической химии // Смоленский медицинский альманах. – 2017. – №2. – С. 39-43. [Farachuk N.F., Telenkova O.G., Koryakina U.P. *Smolenskij medicinskij almanach* The Smolensk medical almanac. – 2017. – N2. – P. 39-43. (in Russian)]

Информация об авторах

Лосенкова Светлана Олеговна – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: losenkova-so@mail.ru

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

Фаращук Николай Федорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и медицинской химии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: omh@smolgm.ru

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

Козлов Сергей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sergey.kozlov@antibiotic.ru

Федосов Евгений Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: fedosoffevgenij@yandex.ru

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