

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 21, №2

2022



**ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
2022, Т.21, №2**

**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, г. 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 06.07.2022 г.
Формат 60×84/8. Гарнитура «Times»
Тираж 900 экз.

Цена свободная (отпускается по подписке)

Отпечатано:

в ООО «СГТ»

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

Главный редактор

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

Административная группа:

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

Редакционная коллегия:

А.В. Авчинников, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); И.И. Балаболкин, чл.-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); Р.С. Богачёв, докт. мед. наук, проф. (РФ, Калининград); А.В. Борсуков, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); И. Вавер, докт. фармац. наук, проф. (Польша, Варшава); В.А. Глотов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); В.В. Давыдов, докт. мед. наук, проф. (Украина, Харьков); А.И. Данилов, канд. мед. наук, асс. (РФ, Смоленск); С.Н. Дехнич, канд. мед. наук, доц. (РФ, Смоленск); А.Е. Доросевич, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); В.В. Зинчук, докт. мед. наук, проф. (Республика Беларусь, Гродно); Г.М. Кавалевский, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); Е.И. Каманин, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); Н.А. Коваль, докт. психол. наук, проф. (РФ, Тамбов); О.В. Козлов, докт. истор. наук, проф. (РФ, Смоленск); О.Е. Коновалов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); А.В. Крикова, докт. фарм. наук, доц. (РФ, Смоленск); З.А. Лемешко, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); С.О. Лосенкова, докт. фарм. наук, доц. (РФ, Смоленск); Л.Л. Лямец, канд. техн. наук, доц. (РФ, Смоленск); Н.А. Мицюк, докт. истор. 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. Очкуренко, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); Т.А. Панкрушева, докт. фарм. наук, проф. (РФ, Курск); Л.С. Персин, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); В.А. Переверзев, докт. мед. наук, проф. (Республика Беларусь, Минск); А.Ю. Петренко, докт. мед. наук, проф. (Украина, Харьков); И.А. Платонов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); Л.С. Подымова, докт. пед. наук, проф. (РФ, Москва); В.Н. Прилепская, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); В.В. Рафальский, докт. мед. наук, проф. (РФ, Калининград); Т.В. Русова, докт. мед. наук, проф., (РФ, Иваново); В.Г. 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

- Маградзе Р.Н., Лисовский А.Д., Зеленер А.О., Амрахов М.В., Лисовский Д.А., Шабанов П.Д., Байрамов А.А., Дробленков А.В. Оценка терапевтического потенциала гонадотропина и кисспептина при экспериментальном ишемическом повреждении яичника 5
Джафарова Р.Э., Абасова С.А. Лечение алкогольного поражения печени в эксперименте 14
- Леонов С.Д., Панченков Д.Н., Родин А.В. Морфофункциональный анализ печени при ее обширной резекции с использованием биоимпедансометрии в эксперименте 22
Von E.I., Maksimovich N.Ye., Dremza I.K., Lychkovskaya M.A. Disturbances of mitochondrial respiration of rat cerebral neurons in total and subtotal cerebral ischemia 28
- Андрейкин А.Б., Ануфриев А.Г. Анализ структуры и причин смерти в смоленской области по материалам бюро судебно-медицинской экспертизы 35

ОБЗОРЫ

- Можейко Л.А. Источники морфогенеза инсулин-продуцирующих клеток в поджелудочной железе взрослого организма 42
Колмыков Р.С., Сафонов Е.М., Жаркова Л.П. Применение генно-инженерных биологических препаратов для терапии ковидной инфекции SARS-COV-2 49
Яковлева Е.Е., Белецкая Ю.А., Яковлев А.В., Шабанов П.Д. Антибактериальная резистентность *Kl. pneumonia* и современные подходы к терапии нозокомиальных инфекций у новорожденных 54

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Чудаева О.В., Бабурина А.В., Комиссаров А.С., Тигунцева М.А. Клинический случай трансплантации почки на фоне хронической болезни почек у пациентки с генетически обусловленной тромбофилией 61
Рачеева Ю.В., Плешков В.В., Авчинникова Д.А. Комплексная оценка клинических данных и лекарственной терапии амбулаторных пациентов с коронавирусной инфекцией 79
Мешков Н.А., Вальцева Е.А., Фесюн А.Д., Яковлев М.Ю., Рачин А.П. Эпидемиолого-гигиеническая оценка факторов риска заражения COVID-19 и меры защиты персонала медицинских учреждений 84
Легонькова Т.И., Штыкова О.Н., Сарманова Л.В., Шпаковская К.С., Толстикова Е.А., Дубровина Ю.А., Воднева Л.М., Дударева А.Л., Фоменкова М.А., Гальперин А.А. Клинические проявления и диагностика перикардита как следствие перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19, SARS-CoV-2 (клинический случай, собственные результаты) 95
Авдеева Т.Г., Острейков И.Ф., Усачев Р.К., Олейник Д.О., Пудовкина М.М. Особенности течения раннего послеоперационного периода у детей, перенесших экстренные и плановые оперативные вмешательства на фоне новой коронавирусной инфекции (COVID-19) 102

CONTENTS

MEDICO-BIOLOGICAL SCIENCES

ORIGINAL ARTICLES

- Magradze R.N., Lisovsky A.D., Zelener A.O., Amrahov M.V., Lisovsky D.A., Shabanov P.D., Bayramov A.A., Droblenkov A.V. Evaluation of the therapeutic potential of gonadotropin and kisspeptin in experimental ischemic ovarian injury 5
Jafarova R.A., Abasova S.A. Treatment of alcoholic liver damage in experiment 14
- Leonov S.D., Panchenkov D.N., Rodin A.V. Morphofunctional analysis of the liver in the cases of extended liver resection using bioimpedancemetry in the experiment 22
Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Дремза И.К., Лычковская М.А. Нарушения митохондриального дыхания нейронов головного мозга крыс при тотальной и субтотальной церебральной ишемии 28
Andreikin A.B., Anufriev A.G. Analysis of the structure and causes of violent death in the smolensk region according to the materials of the bureau of forensic medical expertise 35

REVIEWS

- Mozheyko L.A. Sources of morphogenesis of insulin-producing cells in the pancreas of an adult organism 42
Kalmykov R.S., Safonenkov E.M., Zharkova L.P. THE Use of genetically engineered biological drugs for therapy with SARS-COV-2 49
Yakovleva E.E., Beletskaya Yu.A., Yakovlev A.V., Shabanov P.D. *Kl. pneumonia* antibiotic resistance and modern approaches to the treatment of nosocomial infections in newborns 54

CLINICAL MEDICINE

ORIGINAL ARTICLES

- Chudaeva O.V., Baburina A.V., Komissarov A.S., Tiguntseva M.A. Clinical case of kidney transplantation for a female patient with chronic kidney disease with congenital thrombophilia 61
Vinogradova E.V., Mayorova A.V., Bazina I.B., Kozyrev O.A., Pavlova M.V., Krechikova D.G. Cardiovascular diseases and their complications in patients with psoriatic arthritis 79
Meshkov N.A., Valtseva E.A., Fesyun A.D., Yakovlev M.Yu., Rachin A.P. Epidemiological and environmental health assessment of risk factors for contracting COVID-19 and measures for protecting employees of healthcare organizations 84
Legonkova T.I., Shtykova O.N., Sarmanova L.V., Shpakovskaya K.S., Tolstikova E.A., Dubrovina Yu.A., Vodneva L.M., Dudareva A.L., Fomenkova M.A., Galperin A.A. Clinical manifestations and diagnosis of pericarditis as a consequence of a new coronavirus infection with COVID-19, SARS-CoV-2 (clinical case, own results) 95
Avdeeva T.G., Ostreikov I.F., Usachev R. K., Oleynik D.O., Pudovkina M.M. Features of the course of the early postoperative time in children who underwent emergency and planned surgical interventions against the background of a new coronavirus infection (COVID-19) 102

Кравцова А.В., Покусаева В.Н., Лямец Л.Л., Прошина Д.А. Нарушения менструальной функции у студенток медицинского университета

Украинец Р.В., Корнева Ю.С. Субклиническая эндометриоз-ассоциированная коагулопатия и ее связь с показателями общего анализа крови

Снетков А.И., Батраков С.Ю., Акиншина А.Д., Горелов В.А. Клинический случай теносиновиальной гигантоклеточной опухоли локтевого сустава у ребенка
Телеш А.А., Тагиль А.О., Телеш М.А., Соколовская В.В., Морозова Т.Г., Смолянкин Н.Н. Клинический случай массивного кровотечения из мочевого пузыря у пациента с тяжелым течением инфекции COVID-19

ОБЗОРЫ

Волк Т.Г., Савин М.В., Томилина П.А. Перспективы использования метода трансплантации фекальной микробиоты для лечения дисбиотических состояний и связанных с ними заболеваний

Бойкова Е.И., Валухова А.А. Обзор физико-механических свойств ортодонтических дуг

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Магомедова Д.Г., Абдурахманов А.М., Лосенкова С.О., Огай М.А., Степанова Э.Ф., Нам Н.Л., Морозов Ю.А., Макиева М.С., Морозова Е.В., Гаглоева Д.И., Баркаев Г.С. Определение посторонних примесей методом ВЭЖХ при исследовании стабильности гелей с дипиридамолом и цетиризином

Ендальцева О.С., Люст Е.Н. Определение кальция и магния при совместном присутствии в фармацевтической продукции и биологически активных добавках

Дьякова Н.А. Изучение минерального комплекса корней одуванчика лекарственного
Кахраманова С.Д., Боков Д.О., Самылина И.А. Совершенствование контроля качества грудного сбора №1

Крикова А.В., Соколовская В.В., Бекезин В.В., Козлов Р.С. Государственная политика в области оказания медицинской и фармацевтической помощи детям и подросткам в период пандемии новой коронавирусной инфекции в Российской Федерации

Бондаренкова О.А., Крикова А.В., Иванишкина Е.В., Дмитриева Е.В., Зайцева В.М. Роль и место блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов на фармацевтическом рынке в российской федерации

Трапезникова Н.А., Ростова Н.Б. Информационные технологии в целях содействия рациональному использованию лекарственных препаратов

Самошченкова И.Ф., Гаранкина Р.Ю., Снимщикова И.А., Лебедев А.В., Кучерявенко Е.Н., Омельченко А.А. «Круг добра» в рамках лекарственного обеспечения больных с орфанными заболеваниями

ПЕДАГОГИЧЕСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

Скворцова М.В., Желтквич О.В. Анализ мнения студентов фармацевтического факультета о профилактической деятельности в аптечной организации

ЮБИЛЕИ

Коллектив кафедры общей гигиены СГМУ. Мешков Николай Алексеевич – почетный профессор Смоленского государственного медицинского университета (к юбилею со дня рождения)

111 Kravtsiva A.V., Pokusaeva V.N., Lyamets L. L., Proshina D.A. Menstrual disorders in female medical university students

118 Ukrainets R.V., Korneva Yu.S. Subclinical endometriosis-associated coagulopathy and its relationship with indicators of the general analysis of blood

124 Snetkov A.I., Batrakov S.Y., Akinshina A.D., Gorelov V.A. Clinical case of tenosynovial giant cell tumor of the elbow joint in a child

131 Telesh A.A., Tagil A.O., Telesh M.A., Sokolovskaya V.V., Morozova T.G., Smolyanin N.N. Clinical case of massive bladder haemorrhage in patient with severe COVID-19 infection

REVIEWS

139 Volk T.G., Savin M.V., Tomilina P.A. Prospects for using the method of fecal microbiota transplantation for the treatment of dysbiotic conditions and related diseases

148 Boikova E.I., Valyukhova A.A. Overview of the physical and mechanical properties of orthodontic archwires

PHARMACEUTICAL SCIENCES

ORIGINAL ARTICLES

153 Magomedova D.G., Abdurakhmanov A.M., Losenkova S.O., Ogai M.A., Stepanova E.F., Nam N.L., Morozov Yu.A., Makieva M.S., Morozova Or. V., Gagloeva D.I., Barkaev G.S. determination of foreign impurities by the HPLC method in the study of the stability of gels with dipyrindamole and cetirizine

161 Endaltseva O.S., Lust E.N. Determination of calcium and magnesium in the joint presence in pharmaceutical products and dietary supplements

171 Dyakova N.A. Investigation of element complex of dandelion roots of medicinal
177 Kakhramanova S.D., Bokov D.O., Samylyna I.A. Quality control improvement of pectoral species n1

185 Krikova A.V., Sokolovskaya V.V., Bekezin V.V., Kozlov R.S. State policy on medical and pharmaceutical care for children and adolescents during the pandemic of new coronavirus infection in the Russian Federation

197 Bondarenkova O.A., Krikova A.V., Ivanishkina E.V., Dmitrieva E.V., Zaytseva V.M. Role and place of H₂-histamine receptor blockers on the pharmaceutical market in the russian federation

211 Trapeznikova N.A., Rostova N.B. Information technologies for promoting rational use of medicines

220 Samoshchenkova I.F., Garankina R.Y., Snimschikova I.A., Lebedev A.V., Kucheryavenko E.N., Omelchenko A.A. "Krug dobra" in the framework of drug provision for patients with orphan diseases

PEDAGOGICAL EDUCATION

230 Skvortsova M.V., Zheltkevich O.V. Analysis of the opinion of students of the faculty of pharmacy on preventive activities in a pharmacy organization

ANNIVERSARY

238 The staff of the department of general hygiene. Meshkov Nikolay Alekseevich – Professor Emeritus of Smolensk State Medical University (to the anniversary)

Удовикова О.И., Иванишкина Е.В. Профессор Елена Ивановна Зайцева (к 100-летию кафедры пропедевтики внутренних болезней СГМУ)

Удовикова О.И., Иванишкина Е.В. Профессор Леонид Семёнович Хибин (к 85-летию со дня рождения) Коллектив кафедры клинической фармакологии и НИИ антимикробной терапии СГМУ. Леонид Соломонович Страчунский член-корреспондент РАН (к 70-летию со дня рождения)

241 Udovikova O.I., Ivanishkina E.V. Professor Elena Ivanovna Zaytseva (to the 100th anniversary of foundation of department of propedeutics of internal diseases of SSMU)

244 Udovikova O.I., Ivanishkina E.V. Professor Leonid Semenovich Hibin (to the 85th anniversary of birthday)

246 The staff of the department of clinical pharmacology and research institute of antimicrobial chemotherapy. Leonid Solomonovich Strachunsky corresponding member of the russian academy of sciences (to the 70th anniversary of birthday)

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 615.225:616.13

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2022.2.1

EDN: GXPNNV

ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА ГОНАДОТРОПИНА И КИССПЕПТИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИШЕМИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ЯИЧНИКА

© Маградзе Р.Н.¹, Лисовский А.Д.¹, Зеленер А.О.¹, Амрахов М.В.¹, Лисовский Д.А.¹, Шабанов П.Д.¹, Байрамов А.А.^{1,3}, Дробленков А.В.^{1,2}¹Институт экспериментальной медицины, Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12²Санкт-Петербургский медико-социальный институт, 195271, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., 72³ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2*Резюме,*

Цель. Оценить фармакологическую эффективность препарата кисспептина в коррекции экспериментально индуцированного ишемического повреждения яичника у самок крыс линии Вистар.

Методика. Ишемию тканей яичника воспроизводили путем временного наложения лигатуры на дистальную часть маточной трубы и сосудистый пучок при помощи открытой хирургической операции с брюшинного доступа, что приводило к окклюзии яичниковой артерии на период 30 и 60 минут. Использовали золетил-ксилазиновый медикаментозный наркоз. Фармакотерапию проводили препаратами хорионического гонадотропина (ХГЧ) и Кисспептина (КИСС) (соответственно, в доза 100 МЕ/кг и 500 мкг/кг) в течение 5 дней.

Результаты. У интактных самок крыс 30 минутная ишемия приводила снижению концентрации 17β-эстрадиола (Е2) и прогестерона. При 60 минутной ишемии выработка яичниками основного женского гормона сокращалась в значительном диапазоне (в 2,2 раза, $p < 0,001$). Гистологическая картина ишемизированного яичника характеризовалась гибелью и дегенеративными изменениями значительной части жизнеспособных эндокринных клеток зрелого третичного фолликула и желтого тела, наиболее выраженные при одночасовой билатеральной окклюзии сосудов яичников. Данные изменения обуславливают значительное снижение выработки половых стероидов, которые, в свою очередь, вызывает гиперпродукцию соответствующих гипофизарных тропинов. Введение препаратов ХГЧ и КИСС (соответственно в дозах 100 МЕ/кг и 500 мкг/кг) в течение 5 дней самкам крыс после 30 минутной ишемии приводило к достоверному увеличению концентрации гормонов в крови животных, определяемых на 8 день опыта. При 60-минутной ишемии терапевтический эффект ХГЧ и КИСС незначительным по сравнению с интактной группой, хотя и достоверный по сравнению контрольной (оперированной) группой – увеличение уровня стероидных гормонов соответственно на 61,4% и 37,9% ($p < 0,01$).

Заключение. ХГЧ и КИСС обладают выраженным терапевтическим эффектом при воздействии на ишемизированный яичник: после однократного 30-минутного ишемического повреждения органа гормональный баланс в крови восстанавливается до уровня, значительно не различающегося с его уровнем в интактной группе. При этом выраженный терапевтический потенциал КИСС обнаруживается в результате как более мягких, так более жестких условий экспериментальной ишемии яичника, что делает его клиническое применение перспективным в репродуктивной медицине.

Ключевые слова: ишемия яичника, ооциты, эндокриноциты, половые гормоны, фармакотерапия

EVALUATION OF THE THERAPEUTIC POTENTIAL OF GONADOTROPIN AND KISSPEPTIN IN EXPERIMENTAL ISCHEMIC OVARIAN INJURY

Magradze R.N.¹, Lisovsky A.D.¹, Zelener A.O.¹, Amrahov M.V.¹, Lisovsky D.A.¹, Shabanov P.D.¹, Bayramov A.A.^{1,3}, Droblenkov A.V.^{1,2}¹Institute of Experimental Medicine, 12, Acad. Pavlov St., 197376, St. Petersburg, Russia²Sankt-St. Petersburg Medical and Social Institute, 72, Kondrat'evskij Pr., 195271, St. Petersburg, Russia³FSBI "Almazov National Medical Research Centre", 2, Akkuratova St., 197341, St. Petersburg, Russia

Abstract

Objective. To evaluate the pharmacological efficacy of kisspeptin in the correction of experimentally induced ischemic ovarian injury in female Wistar rats.

Methods. Ovarian tissue ischemia was reproduced by temporarily applying a ligature to the distal part of the fallopian tube and vascular bundle using open surgery with peritoneal access, which led to occlusion of the ovarian artery for a period of 30 and 60 minutes. Zoletil-xylazine drug anesthesia was used. Pharmacotherapy was performed with preparations of chorionic gonadotropin (hCG) and Kisspeptin (KISS) (respectively, at a dose of 100 IU/kg and 500 mcg/kg) for 5 days.

Results. In intact female rats, 30-minute ischemia led to a decrease in the concentration of 17 β -estradiol (E2) and progesterone. With 60-minute ischemia, ovarian production of the main female hormone decreased in a significant range (2.2 times, p0,001). The histological picture of the ischemic ovary was characterized by the death and degenerative changes of a significant part of the viable endocrine cells of the mature tertiary follicle and corpus luteum, most pronounced with one-hour bilateral occlusion of the ovarian vessels. These changes cause a significant decrease in the production of sex steroids, which, in turn, causes hyperproduction of the corresponding pituitary tropins. Administration of hCG and KISS drugs (respectively at doses of 100 IU/kg and 500 mcg/kg) for 5 days to female rats after 30 minutes of ischemia led to a significant increase in the concentration of hormones in the blood of animals determined on the 8th day of the experiment. At 60 minutes of ischemia, the therapeutic effect of hCG and KISS was insignificant compared to the intact group, although it was significant compared to the control (operated) group – an increase in the level of steroid hormones by 61.4% and 37.9%, respectively (p<0.01).

Conclusion. HCG and KISS have a pronounced therapeutic effect when exposed to an ischemic ovary: after a single 30-minute ischemic damage to the organ, the hormonal balance in the blood is restored to a level that does not significantly differ from its level in the intact group. At the same time, the pronounced therapeutic potential of CISS is found as a result of both milder and more severe conditions of experimental ovarian ischemia, which makes its clinical application promising in reproductive medicine.

Keywords: ovarian ischemia, oocytes, endocrinocytes, sex hormones, pharmacotherapy

Введение

В последние годы широкую известность получили нейропептиды системы KNDy (кисспептин-нейрокинин-динорфин), участвующие в регуляции репродуктивной функции. Кисспептин, кодируемый геном Kiss1, и являющимся мощным стимулятором пульсаторной и пиковой секреции гонадотропин рилизинг гормона (GnRH), и соответственно гонадотропинов, имеет важное значение для полового созревания и фертильности [3, 17]. Кисспептиновые нейроны расположены в двух областях гипоталамуса, антеровентральном перивентрикулярном и аркуатном ядрах, которые ответственны за реализацию эффектов эстрогена на секрецию GnRH/гонадотропина по положительной и отрицательной обратной связи [23, 28]. Кисспептин играет важную роль в репродукции человека благодаря своему действию на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось через G-белок-связанный рецептор кисспептина GPR54 или Kiss1R [8, 20, 24].

Кисспептин играет фундаментальную роль в регуляции женской репродукции в нескольких аспектах, включая секрецию гонадотропинов, начало полового созревания, половую дифференциацию мозга и овуляцию [2, 13, 21, 23]. Кисспептин частично отвечает за овуляцию, вызывая всплеск ЛГ, участвует в развитии фолликулов, образовании ооцитов, овуляции, в стероидогенезе яичников, имплантации эмбриона в плаценту у женщин. [6, 14, 25, 30, 31]. У женщин повышенный уровень эстрогена в конце фолликулярной фазы менструального цикла активирует нейроны Kiss1, что увеличивает частоту пульса GnRH (более одного импульса в час) и амплитуду. Это повышение вызывает всплеск ЛГ и овуляцию. Кисспептин играет ключевую стимулирующую роль в преовуляторном выбросе ЛГ, приводящем к дефолиации яйцеклетки. Исследования доказали патологическую роль кисспептина в при таких расстройствах, как задержка пубертата, гипогонадизме, синдроме поликистозных яичников и бесплодии. [1, 3, 26].

Недавние исследования показали потенциальную роль экстрагипоталамического кисспептина в репродуктивной функции, значения Kiss1/Kiss1R в тканях периферической репродуктивной системы, включая яичники, семенники, матку и плаценту, а также потенциальной роли Kiss1/Kiss1R в репродуктивных заболеваниях [7, 18, 27]. В желтом теле (ЖТ) в стероидогенных

гранулезно-лютеиновых клетках выявляется интенсивная иммунореактивность киспептина и его рецептора, с постепенным нарастанием по мере созревания ЖТ [5, 29]. В недавних исследованиях обсуждалась роль передачи сигналов Kiss1/Kiss1R в яичниках, репродуктивной оси в период имплантации и плацентации [9, 12, 13]. Эти результаты демонстрируют, что киспептин и его рецептор имеют высококонсервативный паттерн экспрессии в яичниках млекопитающих.

Таким образом, проводимые в последние годы в мире исследования позволили рассматривать киспептины в качестве потенциально наиболее эффективного нового метода терапии патологий, связанных с нарушениями репродуктивной функции. Поэтому исследования, направленные на создание новых препаратов на основе нативной молекулы киспептина-54 и оценка эффективности применения его аналогов в эксперименте, представляют высокую актуальность. Целью данной работы явилось оценка терапевтического потенциала киспептина в сравнении с препаратом ХГЧ на экспериментальной модели ишемического повреждения яичников у самок крыс.

Методика

Экспериментальная модель билатерального ишемического повреждения яичников. Ишемию тканей яичника воспроизводили путем временного наложения лигатуры на дистальную часть маточной трубы и сосудистый пучок при помощи открытой хирургической операции с брюшинного доступа [4], что приводило к окклюзии яичниковой артерии.

Для эксперимента использованы интактные самки крыс линии Вистар 8-10 месячного возраста массой 240-260 г. Перед операцией, проводимой согласно «Правилам лабораторной практики в Российской Федерации» (приказ МЗ РФ от 2003 г. №267) животных наркотизировали по следующей схеме: золетил 0,3 мг («Virbac», Франция) и ксиланит 0,8 мг (ЗАО «НИТА-ФАРМ», Россия, г. Саратов), которые вводили внутривенно из расчета 1,1 мг на 100 гр. тела животного. Действие наркоза верифицировали по исчезновению реакции на болевые раздражители (укол лапы) и угнетению зрачкового рефлекса. После наркоза крыс фиксировали на операционном столе в положении на спине. Кожу обрабатывали спиртом и разбавленным спиртовым раствором йода, скальпелем делали продольный разрез длиной 1,5-2,0 см по средней линии живота. Передвигая разрез, поочередно, налево и направо в брюшной полости, находили правый или левый рог матки, выводили его наружу. Затем находили сосудистый пучок яичника в области соединения маточной трубы с углом тела матки. Временной лигатурой перевязывали сосудистый пучок на период 30 и 60 минут. Аналогично ишемизировали второй яичник. Таким образом были сформированы 3 группы экспериментальных животных (по 4 крысы), в каждой из которых исследовали по 8 яичников. Части крыс (4 и 5 группа) в течение 5 дней получили инъекции ХГЧ в дозе 100 МЕ/кг и препарата киспептина в дозе 0,5 мг/кг. Контрольную группу (4 особи, 8 яичников) составили ложно-оперированные животные, которым ишемию яичников не вызывали. У всех крыс операционное поле и внутреннюю поверхность брюшной полости обрабатывали стрептоцидом, разрез брюшины послойно ушивали кетгутом, кожу живота и шов обрабатывали 5% йодной настойкой. Для профилактики инфекций брюшной полости самкам крыс после операции однократно вводили Бициллин 3 или 5 в расчетной дозе. После операции животных помещали в чистую клетку, в течение первых 4-5 дней проводили ежедневную обработку раны дезинфицирующими средствами.

По истечении 7 суток (на 8 день) у животных всех групп из хвостовой вены извлекали кровь для количественного анализа гормонов, после чего крыс декапитировали при помощи гильотины, извлекали оба яичника и фиксировали в 9% растворе нейтрального формалина для последующего морфологического анализа.

После установления гормонального статуса животных декапитировали при помощи гильотины, оба яичника извлекали и фиксировали в 9% растворе нейтрального формалина. Выделяли сыворотку крови для определения показателей гормонального статуса. После заливки в парафин по стандартной схеме готовили срезы обоих яичников в плоскости, близкой к сагиттальной (рассекающей середину краев и полюсов) толщиной 4 мкм, которые окрашивали гематоксилином Майера и эозином. Под иммерсией исследовали реактивные изменения эндокриноцитов в покрышке зрелых третичных фолликулов и лютеоцитов в желтых телах, достигших периода расцвета. Окрашенные срезы изучали при помощи микроскопа Leica DME (Германия), фотографировали и осуществляли морфометрическое исследование, используя сканер Rapraomic Viewer (Венгрия) и программу 3DHISTECH (Венгрия). Подсчитывали удельное количество эндокриноцитов: жизнеспособных (содержащих ядрышко) и погибших (в расчете на один зрелый третичный фолликул, в плоскости среза которого обнаруживался овоцит и, следовательно,

срезанный меридионально; в желтом теле – из расчета от общего числа лютеоцитов, содержащихся в трех последовательных квадратах площади $0,01 \text{ мм}^2$). Площадь сечения жизнеспособных эндокриноцитов определяли у 10 клеток этих двух видов в одном из фолликулов у каждой крысы.

Перед экспериментом животных тестировали с целью установления длительности эстрального цикла. Отбирали самок крыс, которые имели устойчивый 4-дневный цикл. Далее для синхронизации цикла или управляемой цикличности самок крыс животным вводили 17β -эстрадиол в дозе $0,5 \text{ мг/кг}$, а через 48 часов прогестерон в дозе $1,0 \text{ мг/кг}$. Сроки введения препаратов соответствовали эструсу и диэструсу 4-х дневного цикла. После 2 повторов искусственной синхронизации цикла крыс брали в опыты по созданию контролируемой ишемии. Определение гормонов в крови и начало терапии препаратами производили в стадии диэструса.

Содержание в крови стероидных гормонов и гонадотропинов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа прибором Synergy 2 (BioTek USA) с использованием Elisa kit наборов фирм DRG (США), Cloud-Clone Corp (Китай), Алкор-Био (Россия).

Результаты исследования сравнивали с данными контроля и статистически обрабатывали методом вариационного анализа ANOVA с помощью программы Origin 7.0. Различия признавались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение.

Гистологическая картина яичника при 30 мин. ишемии яичников характеризовалась уменьшением число и доля жизнеспособных эндокриноцитов в обоих типах фолликулов яичника незначительно уменьшилась, тогда как число и доля в них клеток-«теней» незначительно увеличатся. Размер эндокриноцитов был уменьшен в 1,3-1,4 раза.

При 60 мин. ишемии гистологические изменения яичников стали более выраженными. Жизнеспособные эндокриноциты в обоих типах фолликулов визуальным образом значительно варьировали в размерах, ядерно-цитоплазматическом отношении и признаках дегенерации: часть клеток отличалась гиперхромным ядром, не содержащим различимого ядрышка, в ядре другой части клеток преобладал эухроматин, ядрышко было отчетливым (рис. 1).

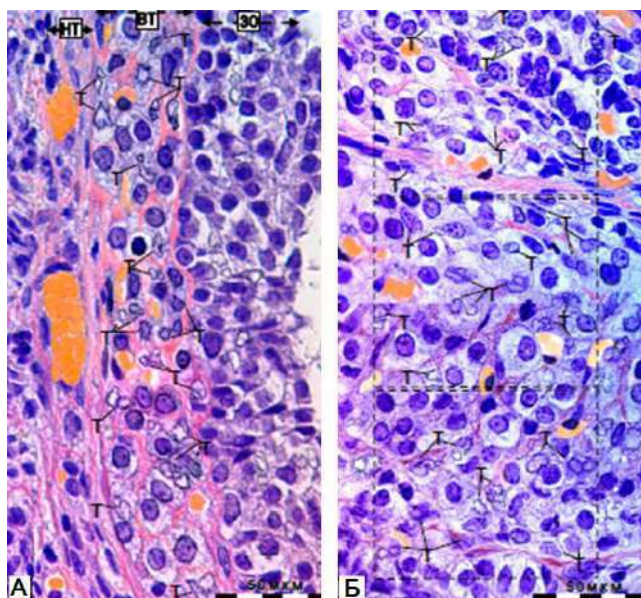


Рис. 1. Реактивные изменения интерстициальных эндокриноцитов во внутренней части теки третичного фолликула (а) и эндокриноцитов желтого тела (б) у крысы через 7 сут после тотальной ишемии яичника в течении 60 мин. Обозначения: зо – зернистая оболочка фолликула, vt – внутренняя тека, nt – наружная тека фолликула, Т – теневидные нейроны (неизмененные и малоизмененные нейроны не обозначены). Ограничена площадь исследования в желтом теле, равная $0,01 \text{ мм}^2$ (пунктир). Окраска гематоксилином и эозином. Ок. $\times 10$, об. $\times 100$

Среди эндокринных клеток располагалось большое количество погибших форм, единичные лейкоциты. Процент жизнеспособных интерстициальных клеток и лютеоцитов (в сравнении с контролем) уменьшился в 1,7-1,9 раза соответственно, тогда как процент погибших клеток возрос в 7-10 раз (табл.)

Таблица. Изменения площади сечения жизнеспособных эндокриноцитов в зрелых пузырьчатых фолликулах и желтых телах (25%/Med/75%) на разных сроках острой тотальной ишемии яичников у крыс

Способ воздействия	Параметр	Площадь жизнеспособных эндокриноцитов (мкм ²)	
		Интерстициальных	Желтого тела
Нет (ложная операция)		190,5/235,1/276,3	197,0/254,3/302,9
Ишемия: 30 мин.		152,5/178,5/214,9*	151,7/201,0/246,2*
Ишемия: 60 мин.		108,0/133,0/157,2*	106,8/146,1/190,0*

Примечание: * – различия с параметрами у контрольных крыс значимы (P value<0,0001)

Исследование гормонального статуса показало, что уровень стероидных гормонов в плазме крови самок крыс в процессе формирования контролируемой ишемии яичника снижаются в значительных пределах. Данные по содержанию стероидных гормонов в периферической крови 17 β -эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови крыс, с регулярным 4 дневным циклом, представлены на рис. 2. Анализ данных показывает, что степень падения концентрации гормонов в крови самок крыс зависит от длительности ишемического повреждения ткани яичника.

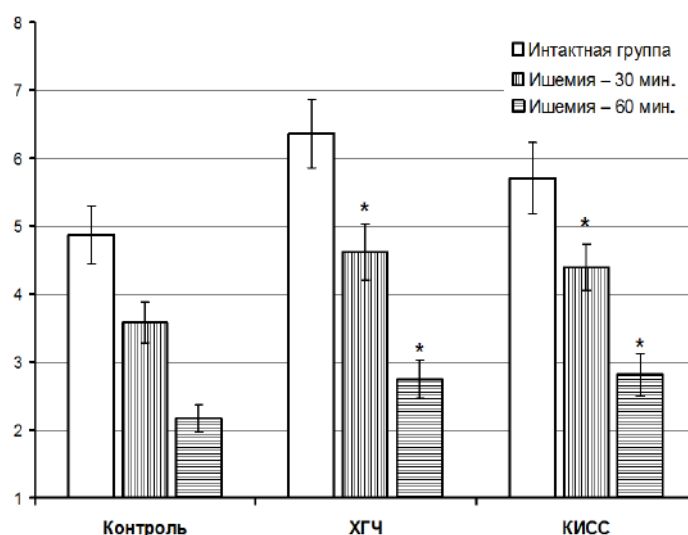


Рис. 2. Уровень эстрадиола в плазме крови самок крыс (в стадии диэструса) при ишемии яичника и на этапах терапии с ХГЧ и КИСС. По оси абсцисс = стадия эксперимента; по оси ординат – уровень эстрадиола в плазме крови (нмоль/л). Столбцами белого цвета обозначен уровень эстрадиола у самок контрольной группы, серыми у самок опытных группы с 30; и 60 мин. ишемией яичника. * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем

У intactных самок крыс 30-минутная ишемия приводила снижению концентрации E_2 на 22,4% ($p < 0,05$), что говорит о незначительности нарушения синтеза 17 β -эстрадиола в яичниках. Тогда как 60-минутная ишемия сокращала выработку яичниками основного женского гормона в значительных пределах (в 2,2 раза, $p < 0,001$), что свидетельствует о глубоких и необратимых повреждениях в ткани яичника. При длительной ишемии устойчивое снижение уровня эстрадиола также по механизму обратной связи запускает синтез гипофизом гонадотропинов.

Гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось играет важную и критическую роль в поддержании нормальной функции репродуктивной системы [15]. Эта ось регулируется пульсирующей секрецией GnRH, который, в свою очередь, стимулирует секрецию гонадотропинов (ФСГ и ЛГ). Секреция GnRH и гонадотропинов модулируется ингибированием по принципу обратной связи со стороны стероидных половых гормонов, в т.ч. эстрадиола [11, 19]. У женщин повышенный уровень эстрогена в конце фолликулярной фазы менструального цикла активирует нейроны KISS1, что увеличивает частоту пульса GnRH (более одного импульса в час) и амплитуду. Это

повышение вызывает всплеск ЛГ и овуляцию [6, 30]. Также сниженный уровень эстрогена по механизму положительной обратной связи стимулирует выработку ЛГ и ФСГ через активации Kiss1 нейронов.

Анализ содержания гонадотропинов в периферической крови, показал, что уровень ЛГ и ФСГ значительно повышены. Уровень ЛГ в крови у ишемизированных крыс повышалась с $5,07 \pm 0,83$ МЕ до $11,7 \pm 3,42$ МЕ ($p < 0,001$), а уровень ФСГ у этих же самок крыс с $8,13 \pm 2,12$ МЕ до $17,7 \pm 3,88$ МЕ ($p < 0,001$).

Подкожное введение препаратов ХГЧ и КИСС (соответственно в дозе 100 МЕ/кг и 500 мкг/кг) в течение 5 дней приводило к достоверному увеличению концентрации гормона E2 в крови животных, определяемых на 8-й день опыта. Концентрация E2 в крови у самок крыс при 30 минутной ишемии достоверно возрастала с $3,78 \pm 0,36$ нмоль/л до $4,62 \pm 0,51$ ($p < 0,05$) в группе с ХГЧ и до $4,39 \pm 0,47$ нмоль/л ($p < 0,05$) в группе с КИСС. Результаты исследования показали, что проводимая терапия после 30-минутной ишемии является эффективной и восстанавливает исходный уровень гормонов в крови по сравнению с контролем. Повышение уровня E2 в крови приводило к снижению или нормализацию уровня гонадотропинов.

При 60-минутной ишемии проводимая терапия исследуемыми препаратами не приводило к восстановлению исходного уровня E2, сравнимого с интактной группой. Хотя и отмечали достаточно значимый терапевтический эффект применения как ХГЧ, так и КИСС – повышение уровня E2 с по сравнению контрольной группой соответственно на 26,3% и 29,5%, $p < 0,05$).

Значительное снижение уровня гипофизарных гонадотропинов подтверждает взаимодействия двух функциональных типов эндокринных клеток и наличия выраженной компенсаторной составляющей аденогипофиза во влиянии на эндокриноциты яичника. Выявленная реципрокная закономерность (снижение концентрации половых стероидов и нарастание уровня ФСГ/ЛГ по мере увеличения длительности ишемии яичников) являться следствием взаимодействия этих стероидов и промотора гена рецептора GnRH, который в нормальных условиях ингибирует экспрессию рецептора GnRH [10, 22].

Ишемическое поражение яичника оказывает сильный ингибирующий эффект не только на синтез E2, но и на выработку гормона прогестерона в ЖТ. В данном случае динамика уровня прогестерона аналогична уровню эстрадиола. 30-минутная ишемия достоверно снижает уровень прогестерона в периферической крови. Препараты ХГЧ и КИСС оказывают хороший терапевтический эффект на ишемизированный яичник, достоверно повышается уровень прогестерона, сравнимый с контрольной группой (рост соответственно на 43,3% и 40,2%, $p < 0,001$) (рис. 3). 60-мин ишемия оказывает сильное ингибирующее воздействие на синтез прогестерона (5-кратное снижение) и терапевтический эффект ХГЧ и КИСС у этих самой крыс незначительный, хотя и достоверный по сравнению контрольной группой (рост соответственно на 61,4% и 37,9%, $p < 0,001$).

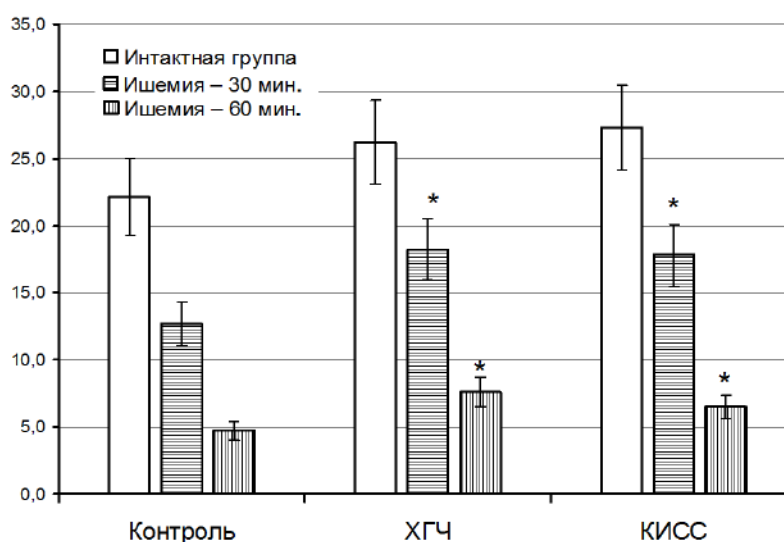


Рис. 3. Уровень прогестерона в плазме крови самок крыс (в стадии диэструса) при ишемии яичника и на этапах терапии с ХГЧ и КИСС. По оси абсцисс = стадия эксперимента; по оси ординат – уровень эстрадиола в плазме крови (нмоль/л). Столбцами белого цвета обозначен уровень эстрадиола у самок контрольной группы, серыми у самок опытных группы с 30; и 60 мин. ишемией яичника. * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем

Прогестерон, как и 17β -эстрадиол участвует в регуляции гонадной оси, блокирует промотор гена рецептора GnRH и ингибирует экспрессию рецептора GnRH в гипофизе и внегипофизарных тканях, через механизмы, включающие активацию соответствующих прогестинных и эстрогеновых рецепторов [16, 22]. Прогестерон, тем самым наряду с другими факторами регулируют изменение гормонального фона и соответственно течение эстрального цикла у самок крыс.

В фазе диэструса, для которой характерен относительно высокий уровень прогестерона и низкий уровень эстрогенов [16], воздействие на интактные крысы препаратами ХГЧ и КИСС существенно не меняет уровень гормона в крови. Хотя, и отмечается достоверный стимулирующий эффект ХГЧ на выработку прогестерона – повышение с $22,1\pm 3,11$ нмоль/л до $26,7\pm 3,17$ нмоль/л (20,8%, $p < 0,05$).

Кэффициент корреляции полученных морфометрических параметров эндокриноцитов яичников и изменений концентрации половых эффекторных и регуляторных гормонов в динамике эксперимента колебался в интервале от 0,71 до 0,96.

Заключение

Таким образом, ишемическое повреждение яичников приводит к количественным и качественным структурным изменениям интерстициальных эндокринных клеток и лютеоцитов яичника, что обуславливают значительное снижение выработки половых гормонов в желтом теле и гормональный дисбаланс стероидных гормонов в периферической крови. ХГЧ и КИСС обладают выраженным терапевтическим эффектом при воздействии на ишемизированный яичник: после однократного 30-минутного ишемического повреждения органа гормональный баланс в крови восстанавливается до уровня, значительно не различающегося с его уровнем в интактной группе. При этом выраженный терапевтический потенциал КИСС обнаруживается в результате как более мягких, так более жестких условий экспериментальной ишемии яичника, что делает его клиническое применение перспективным в репродуктивной медицине.

Литература (references)

1. Дробленков А.В., Прошина Л.Г., Байрамов А.А. и др. Тестостерон-зависимые изменения нейронов аркуатного ядра гипоталамуса и их обратимость при моделировании мужского гипогонадизма // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2017. – Т.61., №4. – С. 21-30. [Droblenkov A.V., Proshina L.G., Bayramov A.A. i dr. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. Pathological physiology and experimental therapy. – 2017. – Т.61, N4. – P. 21-30. (in Russian)]
2. Никитина И.Л., Кудряшова Е.К., Байрамов А.А. и др. Изменения уровня моноаминовых нейромедиаторов в ЦНС и кисспептина крови у потомства гиперандрогенизированных самок крыс в эксперименте. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2017. – Т.61. №1. – С. 4-12 [Nikitina I.L., Kudryashova E.K., Bayramov A.A. i dr. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. Pathological physiology and experimental therapy. – 2017. – V.61. N1. – P.4-12. (in Russian)]
3. Никитина И.Л., Ходулева Ю.Н., А.С., Байрамов А.А. и др. Система KISS-KISS1R: периферический сигналинг в андрогензависимых тканях в модели мужского гипогонадизма // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2016. – V.60, N4. – С. 24-33. [Nikitina I.L., Hoduleva Y.N., Bayramov A.A. i dr. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. Pathological physiology and experimental therapy. – 2016. – V.60, N4. – P. 24-33. (in Russian)]
4. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: ОАО «Издательство Медицина», 2005. – 832 с. [Habrieiev R.U. *Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv*. Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. – Moscow: Publishing House Medicine. 2005. – 832 p. (in Russian)]
5. Castellano J.M., Gaytan M., Roa J. et al. Expression of KiSS-1 in rat ovary: putative local regulator of ovulation? // *Endocrinology*. – 2006. – V.147, N10. – P. 4852-4862.
6. Cao Y., Li Z., Jiang W., Kuang H. Reproductive functions of kisspeptin / KISS1R systems in the periphery // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2019. – V.17. – P. 65-72

7. Cejudo Roman A., Pinto F.M., Dorta I. et al. Analysis of the expression of neurokinin B, kisspeptin, and their cognate receptors NK3R and KISS1R in the human female genital tract // *Fertility and Sterility*. – 2012. – V.97, N5. – P. 1213-1219.
8. de Roux N., Genin E., Carel J.C. et al. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54 // *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*. – 2003. – V.100. – P. 10972-10976.
9. Franssen D., Tena-Sempere M. The kisspeptin receptor: a key G-protein-coupled receptor in the control of the reproductive axis // *Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2018. – V.32, N2. – P. 107-123.
10. Goodman R.L. The site of the positive feedback action of estradiol in the rat // *Endocrinology*. – 1978. – V.102. – P. 151-159.
11. Herbison A.E. Multimodal influence of estrogen upon gonadotropin-releasing neurons // *Endocrine Reviews*. – 1998. – V.19. – P. 302-330
12. Hu K.L., Chang H.M., Zhao H.C. et al. Potential roles for the kisspeptin/kisspeptin receptor system in implantation and placentation // *Human Reproduction Update*. – 2019. – V.25, N3. – P. 326-343.
13. Hu K.L., Zhao H., Chang H.M. et al. Kisspeptin/Kisspeptin receptor system in the ovary // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. – 2017. – V.8. – P. 365.
14. Janneau J.L., Maldonado-Estrada J., Tachdjian G. et al. Transcriptional expression of genes involved in cell invasion and migration by normal and tumoral trophoblast cells // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2002. – V.87. – P. 5336-5339.
15. Knobil E., Plant T.M., Wildt L. et al. Control of the rhesus monkey menstrual cycle: permissive role of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone // *Science*. – 1980. – V.207. – P. 1371-1373.
16. Laws S.C., Beggs J.M., Webster J.C., Miller W.L. Inhibin increases and progesterone decrease receptor for gonadotropin-releasing hormone in ovine pituitary cultures // *Endocrinology*. – 1990. – V.127. – P. 373-380
17. Matsuzaki T., Azuma K., Irahara M. et al. Mechanism of anovulation in hyperprolactinemic amenorrhea determined by pulsatile gonadotropin-releasing hormone injection combined with human chorionic gonadotropin // *Fertility and Sterility* – 1994. – V.62. – P. 1143-1149.
18. Mei H., Doran J., Kyle V. et al. Does Kisspeptin signaling have a role in the testes? // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. – 2013. – V.4. – P. 198.
19. Moenter S.M., Brand R.C., Karsch F.J. Dynamics of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion during the GnRH surge: insights into the mechanism of GnRH surge induction // *Endocrinology*. – 1992. – V.130. – P. 2978-2984.
20. Ohtaki T., Shintani Y., Honda S. et al. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor // *Nature*. – 2001. – V.411. – P. 613-617.
21. Pinilla L., Aguilar E., Dieguez C. et al. Kisspeptins and reproduction: physiological roles and regulatory mechanisms // *Physiological Reviews*. – 2012. – V.92. – P. 1235-1316.
22. Quinones-Jenab V., Jenab S., Ogawa S. et al. Estrogen regulation of gonadotropin-releasing hormone receptor messenger RNA in female rat pituitary tissue // *Molecular Brain Research*. – 1996. – V.38. – P. 243-250.
23. Roa J., Aguilar E., Dieguez C. New frontiers in kisspeptin/GPR54 physiology as fundamental gatekeepers of reproductive function // *Frontiers in Neuroendocrinology*. – 2008. – V.29. – P. 48-69.
24. Seminara S.B., Messenger S., Chatzidaki E.E. et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty // *The New England Journal of Medicine*. – 2003. – V.349. – P. 1614-1627.
25. Skorupskaitė K., George J.T., Anderson R.A. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease // *Human Reproduction Update*. – 2014. – V.20. – P. 485-500.
26. Tang R., Ding X., Zhu J. Kisspeptin and polycystic ovary syndrome // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. – 2019. – V.10. – P. 298.
27. Terao Y., Kumano S., Takatsu Y. et al. Expression of KiSS-1, a metastasis suppressor gene, in trophoblast giant cells of the rat placenta // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2004. – V.1678, N2-3. – P. 102-110.
28. Tomikawa J., Uenoyama Y., Ozawa M. et al. Epigenetic regulation of Kiss1 gene expression mediating estrogen-positive feedback action in the mouse brain // *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*. – 2012. – V.109. – P. 1294-1301.
29. Xiao Y., Ni Y., Huang Y. et al. Effects of kisspeptin-10 on progesterone secretion in cultured chicken ovarian granulosa cells from preovulatory (F1-F3) follicles // *Peptides*. – 2011. – V.32, N10. – P. 2091-2097.
30. Zeydabadi Nejad S., Ramezani Tehrani F., Zadeh-Vakili A. The role of kisspeptin in female reproduction // *International Journal of Endocrinology and Metabolism*. – 2017. – V.15, N3. – P. e44337.
31. Zhang C., Bosch M.A., Qiu J. et al. 17 β -Estradiol increases persistent Na(+) current and excitability of AVPV/PeN Kiss1 neurons in female mice // *Molecular Endocrinology*. – 2015. – V. 29. – P. 518-527.

Информация об авторах

Маградзе Роман Нодарович – соискатель отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: lmagradze_rm@mail.ru

Лисовский Анатолий Дмитриевич – аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: lisovskiy.d@mail.ru

Зеленер Артур Олегович – аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: artur_z-93@mail.ru

Лисовский Дмитрий Александрович – соискатель отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: lisovskiy.t@mail.ru

Амрахов Маис Вугар оглы – лаборант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: amrakhov_m@mail.ru

Дробленков Андрей Всеволодович – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: droblenkov_a@mail.ru

Байрамов Алекбер Азизович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: alekber@mail.ru

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛЕЧЕНИЕ АЛКОГОЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**© Джафарова Р.Э., Абасова С.А.***Азербайджанский Медицинский Университет, Баку, Азербайджан, AZ1022, Баку, ул. Е. Гасымзаде, 14**Резюме*

Цель. На фоне модели алкогольного гепатита изучить эффективность различных схем лечения, включающих антиоксиданты, урсодеоксихолевую кислоту, фитокомплекс

Методика. Эксперименты ставились на 70 белых лабораторных беспородных крысах, разделенных на 2 группы, где в 1-ой группе были интактные животные (10 крыс), во 2-ой группе животные, у которых моделировали алкогольный гепатит. Животные 2-ой группы были разделены на 6 подгрупп (п/г) по 10 крыс в каждой: 1-я п/г – модель, 2-я п/г – контроль, где животные получали плацебо, 3-я п/г, где в качестве лечения животные получали Альфа-Токоферола ацетат в дозе 50 мг/100 г веса, 4-я п/г – урсодеоксихолевую кислоту в дозе 25 мг/100г веса, 5-я п/г – 10% настой фитоконплекса AZHEPOFIT в дозе 1 мл/100г веса, 6-я п/г – 10% настой фитоконплекса AZHEPOFIT в дозе 1 мл/100г веса животных совместно с урсодеоксихолевую кислоту в дозе 25 мг/100г веса. Лечение получали животные в течение 2-х недель 2 раза в день.

Результаты. На фоне модели алкогольного гепатита применения фитоконплекса совместно с урсодеоксихолевой кислотой в плазме крови животных ALT снижалось на 50,6% при $p < 0,001$, AST – на 27,2% при $p = 0,003$. кР повышался на 47,7% при $p < 0,001$ и составлял $1,66 \pm 0,09$ максимально приближаясь к интактным значениям, равно $1,88 \pm 0,14$. γ -GTP снизилось на 20,3 % при $p < 0,001$. ЛНД снизился на 12,5% при $p = 0,002$. ЩФ – на 34,8% при $p < 0,001$. Снижалось выраженность ПОЛ, практически нормализовались все исследуемые показатели.

Заключение. Сделан вывод, что на фоне алкогольного гепатита применение фитоконплекса AZHEPOFIT в комбинации с урсодеоксихолевой кислотой, оказывает наиболее благоприятное действие, все исследуемые показатели доходят практически до интактных значений.

Ключевые слова: алкогольный гепатит, оксидативный стресс, маркеры поражения печени, липидный обмен

TREATMENT OF ALCOHOLIC LIVER DAMAGE IN EXPERIMENT**Jafarova R.A., Abasova S.A.***Azerbaijan Medical University, AZ1022, Azerbaijan, Baku, E. Gasimzade St., 14**Abstract*

Objective. To study the effectiveness of various treatment regimens including antioxidants, ursodeoxycholic acid and phytocomplex against the background of the model of alcoholic hepatitis.

Method. The experiments were carried out on 70 white laboratory outbred rats divided into 2 groups, where the first group included intact animals (10 rats and the second group included animals in which alcoholic hepatitis was modeled. Animals of the second group were divided into 6 subgroups (p/g) of 10 rats each: the 1st s/g was model, the 2nd s/g - control, where the animals received placebo, the 3rd s/g where animals received Alpha-Tocopherol acetate at a dose of 50 mg/100 g of weight as a treatment, the 4th s/g received ursodeoxycholic acid at a dose of 25 mg/100 g of weight, the 5th s/g - 10% infusion of AZHEPOFIT phytocomplex at a dose of 1 ml/100 g of weight and in the 6th s/g - 10% infusion of AZHEPOFIT phytocomplex at a dose of 1 ml/100 g of animal weight together with ursodeoxycholic acid at a dose of 25 mg/100 g of weight. The animals received the treatment for 2 weeks twice a day.

Results. Against the background of the model of alcoholic hepatitis, the use of the phytocomplex together with ursodeoxycholic acid in the blood plasma of animals ALT reduced by 50.6% at $p < 0.001$, AST by 27.2% at $p = 0.003$. CR increased by 47.7% at $p < 0.001$ and amounted to 1.66 ± 0.09 , maximally approaching the intact values equal to 1.88 ± 0.14 . γ -GTP decreased by 20.3% at $p < 0.001$. LHD decreased

by 12.5% at $p=0.002$. ALP - by 34.8% at $p < 0.001$. The severity of lipid peroxidation decreased and all the parameters studied were practically normalized.

Conclusion. Against the background of alcoholic hepatitis, the use of the AZHEPOFIT phytocomplex in combination with ursodeoxycholic acid has the most favorable effect, all the studied indicators reach almost intact values.

Keywords: alcoholic hepatitis, oxidative stress, markers of liver damage, lipid metabolism

Введение

Особое место среди патологий гепатобилиарной системы занимают гепатиты неинфекционной этиологии, к которым относятся также гепатиты, развивающиеся в результате избыточного потребления алкоголя [4]. Повышение потребления спиртных напитков, особенно среди молодежи и женщин репродуктивного возраста вызывает серьезную озабоченность данной проблемой во всем мире [3, 7]. Исследования показали, что гепатиты алкогольной этиологии, несмотря на схожесть морфо- и патофизиологических признаков имеет существенные отличия в механизмах развития и структурных поражениях гепатоцитов [6]. И поэтому требует индивидуального подхода к тактике лечения с учетом патогенетических механизмов развития.

На сегодняшний день в лечении неинфекционных гепатитов широко применяются гепатопротекторы. Однако, современные исследования и данные практики показывают, что их эффективность при лечении гепатитов алкогольной этиологии не всегда дает ожидаемый эффект [2, 3]. Поэтому, изучение механизмов патологического поражения печени с учетом роли оксидативного стресса, холестаза и других факторов на состояние гепатоцитов и возможность их регенерации и разработка эффективных схем лечения этих патологий остается актуальной задачей медицинской науки. С учетом вышесказанных, мы сочли целесообразным на фоне модели алкогольного гепатита изучить эффективность различных схем лечения, включающих антиоксиданты, урсodeоксихолевую кислоту, фитокомплекс.

Методика

Эксперименты ставились на 70 белых лабораторных беспородных крысах, разделенных на 2 группы, где в 1-ой группе были интактные животные (10 крыс), во 2-ой группе животные, у которых моделировали алкогольный гепатит. Животные 2-ой группы были разделены на 6 подгрупп (п/г) по 10 крыс в каждой: 1-я п/г - модель, 2-я п/г – контроль, где животные получали плацебо, 3-я п/г, где в качестве лечения животные получали Альфа-Токоферола ацетат в дозе 50 мг/100г веса, 4-я п/г – урсodeоксихолевую кислоту в дозе 25 мг/100г веса, 5-я п/г – 10% настой фитокомплекса AZHEPOFIT в дозе 1 мл/100г веса, 6-я п/г – 10% настой фитокомплекса AZHEPOFIT в дозе 1 мл/100г веса животных совместно с урсodeоксихолевую кислоту в дозе 25 мг/100г веса. Лечение получали животные в течение 2-х недель 2 раза в день.

Все животные, используемые в экспериментах как в основных, так и контрольных группах содержались в одинаковых условиях ухода и пищевого режима. Критерии включения животных в эксперимент: половозрелый возраст, вес в пределах 170-200 г, шерстяной покров без повреждений, пол – самцы. Критерии исключения животных из эксперимента: малый вес, агрессивность. Из эксперимента также исключались животные, у которых при моделировании не развивались симптомы гепатита и биохимические маркеры поражения печени.

Все эксперименты на животных проводились согласно «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях», Страсбург, 1986 г. Проведение эксперимента разрешено решением Этического Комитета при Азербайджанском Медицинском Университете за №10 от 16.10.2019 г.

Алкогольный гепатит получали пероральным введением 40% этилового спирта из расчета 1 мл на 100 гр веса животных в течение месяца.

После того как лабораторные данные подтверждали развитие гепатита животным назначали курс лечения α -токоферол (лечение 1), choludexan (лечение 2), фитокомплекс AZHEPOFIT (лечение 3), комбинированное применение фитокомплекс AZHEPOFIT и choludexan (лечение 4).

Кровь, забранная после забоя животных, подвергались соответствующим биохимическим исследованиям представленных ниже.

В крови определяли активность ферментов – аланинаминотрансферазы (ALT) и аспартатаминотрансферазы (AST), щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтранспептидазы (γ -GTP), лактатдегидрогеназы (LHD), которое проводили с использованием наборов реактивов производства «HUMAN» на микроанализаторе BIOSKREM MS 2000, производства США. Содержание в крови общего белка (ОБ), общего билирубина (ТВ), среднемoleкулярных пептидов (СМП), С-реактивного белка (С-РБ) определяли на микроанализаторе BIOSKREM MS 2000, производства США с использованием наборов реактивов производства «HUMAN». Продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) – гидроперекиси (ГП), концентрацию диеновых конъюгатов (ДК) по методу А. М. Горячковского (1998) [11], малонового диальдегида (МДА) по методу Л.И. Андреевой и соавт. (1988) [12]. Общий антиоксидантный статус (ОАС), активность каталазы (АК) и супероксиддисмутазы (SOD) определяли методом Bergmeyer (1974). Содержание триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов промежуточной плотности (ЛППП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) определяли ферментативным колориметрическим методом набором химических реактивов производства Human, Германия. Определения проводились на анализаторе ФП-9019 (производства Финляндии).

Состав фитокомплекса AZNEPOFIT следующий: семена расторопши пятнистой 2 ч., трава спорыша 1 ч., трава зверобоя продырявленного 1 ч., сельдерей пахучий – 1ч., семена льна 2 ч., корневище с корнями куркумы длинной – 1 ч. Исследования выявили, что фитокомплекс содержит биологически активные соединения из группы флавоноидов, алкалоидов, тритерпеновых эфиров, производных изохинолина. Токсико-фармакологические исследования выявили низкую токсичность (LD_{50}) настоя фитокомплекса.

Статистический анализ количественных данных проведен с применением непараметрических методов – критерий Уилкоксона-Манна-Уитни. Для статистической обработки были использованы программы MS EXCEL и S-PLUS.

Результаты исследования

При моделировании алкогольного гепатита в сыворотке крови животных содержание ALT и AST повышалось в 2,3 и 1,4 раза, а коэффициента Ритиса (кР) при этом снизился в 1,7 раза, γ -GTP, LHD, ЩФ- повысилось 26%, 7,2%, 61,6% соответственно (табл. 1), ТВ, СМП и С-РБ повысились в 3,1, 1,4 и 2, 3 раза соответственно, а ОБ снизился на 39,8% (табл. 2), ГП, ДК, МДА повысились в 1,9, 1,8 и 1,9 раза, а ОАС, АК, SOD снизился на 30,9%, 44,0% и 2,4% ($p=0,733$). (табл. 3), ЛПНП, ЛППП, ОХ, ТГ повысились в 5,8, 2,5, 3,4, 1,2 раз соответственно, а ЛПВП при этом понижалось в 2,8 раз (табл. 4). Все изменения статистически достоверны при $p < 0,001$ и $p < 0,01$, за исключением снижения активности SOD при $p > 0,05$. Как видно из полученных результатов все исследуемые показатели резко изменились в патологическую сторону, что свидетельствует о развитии экспериментального гепатита. В контрольной п/г эти показатели по сравнению с п/г модель изменялись незначительно, и эти изменения статистической достоверностью не обладали.

Из табл. 1 видно, у животных 3-й п/г содержание ALT повышалось на 2,3% при $p = 0,623$, AST – на 1% при $p = 0,705$, а кР снижался на 0,4% при $p = 0,791$ и равнялся 1,12, тогда как в норме этот коэффициент равен $1,88 \pm 0,7$. А в группе модель снижался до $1,14 \pm 0,05$. Содержание γ -GTP повысилась на 0,7% при $p = 0,939$, LHD – на 22,5% при $p = 0,001$. ЩФ – на 14,6%. при $p = 0,028$.

В 4-й п/г в отличие от 3-ей п/г наблюдается положительная динамика изменений. Так содержание ALT в крови снижалось на 29,7% при $p < 0,001$, AST – на 17,8 при $p = 0,008$. Коэффициент Ритиса составлял 1,30, повышаясь по сравнению с п/г группой модель на 15,9% при $p = 0,019$. Все изменения статистически достоверны. Содержание γ -GTP в крови животных снизилось на 13,2% при $p = 0,003$. LHD повышался на 15,0% при $p = 0,002$. ЩФ снижался на 7,9% при $p = 0,092$ (не достоверно). Содержание γ -GTP в крови животных снизилось на 16,4 % при $p = 0,001$. При этом LHD снизился на 8,5% при $p = 0,001$, ЩФ – на 42,3% при $p < 0,001$.

В 5-й п/г содержание ALT снижалось на 24,5% при $p = 0,001$, AST – на 19,6% при $p = 0,005$. кР при этом повышался на 6,1% при $p = 0,140$ и составлял $1,19 \pm 0,06$. Содержание γ -GTP в крови животных снизилось на 16,4 % при $p = 0,001$. LHD снизился на 8,5% при $p = 0,001$ ЩФ – на 42,3% при $p < 0,001$.

В 6-й п/г содержание ALT снижалось на 50,6% при $p < 0,001$, AST – на 27,2% при $p = 0,003$. кР повышался на 47,7% при $p < 0,001$ и составлял $1,66 \pm 0,09$ максимально приближаясь к интактным

значениям, равному $1,88 \pm 0,14$. γ -ГТФ снизилось на 20,3 % при $p < 0,001$. LHD снизился на 12,5% при $p = 0,002$. ЩФ – на 34,8% при $p < 0,001$.

Таблица 1. Изменение содержания в крови аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, а также коэффициента Ритиса, γ -глутамилтранспептидазы, лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы на фоне алкогольной модели гепатита

Показатель	Стат. показатель	интакт	модель	контроль	лечение1	лечение2	лечение3	лечение4
Кол-во животных		10	10	10	10	10	10	10
ALT (UE)	M±m	15,4±1,0	35,4±1,6	34,7±1,8	36,3±1,6	24,9±0,3	26,8±0,8	17,5±0,6
	Min- Max	10,8-20,0	28,7-42,0	27,7-41,0	28,7-42,1	23,0-27,0	23,0-31,0	15,0-21,0
	Median	14,9	37,4	37,3	37,5	25,0	27,3	17,0
	Q ₁ ; Q ₃	12,7; 18,1	30,0; 40,0	28,0; 39,0	30,2; 40,7	24,0; 25,0	25,0; 28,0	17,0; 18,0
AST (UE)	M±m	27,8±0,7	39,4±1,7	39,0±1,6	39,8±2,1	32,4±0,9	31,7±1,2	28,7±0,9
	Min- Max	23,4-31,2	29,9-45,0	30,0-45,0	30,0-49,0	30,0-37,0	27,0-38,0	25,0-32,0
	Median	27,9	39,4	38,5	41,0	31,5	31,5	30,0
	Q ₁ ; Q ₃	26,5; 29,7	37,5; 44,0	37,0; 44,0	34,0; 46,0	30,0; 35,0	27,0; 35,0	25,0; 31,0
Коэффициент Ритиса	M±m	1,88±0,14	1,12±0,06	1,14±0,08	1,12±0,09	1,30±0,04	1,19±0,06	1,66±0,09
	Min- Max	1,28-2,62	0,93-1,49	0,94-1,60	0,71-1,60	1,11-1,54	0,98-1,52	1,19-2,06
	Median	1,83	1,06	1,07	1,09	1,28	1,13	1,76
(AST/ALT)	Q ₁ ; Q ₃	1,61; 2,25	0,98; 1,18	0,98; 1,13	0,93; 1,20	1,20; 1,40	1,09; 1,24	1,50; 1,77
γ -ГТФ (UE)	M±m	29,2±0,6	36,8±0,9	35,8±1,3	37,0±0,9	31,9±0,9	30,7±0,6	29,3±0,3
	Min- Max	25,4-32,3	31,7-40,5	30,0-40,0	32,0-40,0	30,0-37,0	27,9-33,2	27,0-30,0
	Median	28,9	36,6	35,5	36,5	30,0	30,6	30,0
	Q ₁ ; Q ₃	28,6; 30,3	35,2; 39,1	33,0; 40,0	35,0; 40,0	30,0; 35,0	29,0; 32,2	29,0;
лактатдегидрогеназа TV/L	M±m	418,0±22,4	448,0±6,3	446,0±6,2	549,0±m	515,0±14,5	410,0±5,6	392,0±11,1
	Min- Max	324,0-530,0	420,0-470,0	420,0-480,0	450,0-600,0	450,0-580,0	380,0-430,0	350,0-450,0
	Median	422,5	450,0	445,0	560,0	500,0	415,0	380,0
	Q ₁ ; Q ₃	350,0	430,0	430,0	530,0	500,0	390,0	370,0
		471,0	470,0	460,0	600,0	550,0	420,0	420,0
Щелочная фосфатаза (mkAK)	M±m	1,650±0,14	2,670±0,09	2,650±0,07	3,060±0,13	2,460±0,08	1,540±0,10	1,740±0,06
	Min- Max	0,90-2,20	2,30-3,00	2,40-3,00	2,50-4,00	2,20-2,80	0,90-1,80	1,50-2,00
	Median	1,71	2,75	2,70	3,00	2,45	1,70	1,70
	Q ₁ ; Q ₃	1,30; 2,00	2,30; 3,00	2,40; 2,80	2,80; 3,20	2,20; 2,70	1,50; 1,70	1,60; 2,00

Таблица 2. Изменение содержания в крови общего билирубина, общего белка, среднемолекулярных пептидов, с-реактивного белка на фоне алкогольной модели гепатита

Показатель	Стат. показатель	интакт	модель	контроль	лечение1	лечение2	лечение3	лечение4
Общий билирубин mkmol/l	Кол-во животных	10	10	10	10	10	10	10
	M±m	12,3±0,4	38,1±0,7	38,4±0,5	55,5±1,9	21,2±0,9	19,6±0,4	13,7±0,6
	Min- Max	10,6-14,4	34,8-40,9	35,4-40,1	47,7-67,5	17,5-27,5	18,7-21,0	11,7-17,8
	Median	12,1	38,4	38,4	55,8	20,1	19,2	13,3
	Q ₁ ; Q ₃	11,5; 13,4	35,8; 40,1	37,7; 40,1	49,1; 58,6	19,2; 22,5	18,7; 20,9	12,9; 14,3
Общий белок g/l	M±m	74,8±2,0	45,0±1,4	42,7±1,2	39,1±0,6	51,6±2,5	61,9±1,3	71,4±1,9
	Min- Max	64,0-83,0	38,0-50,0	38,0-50,0	37,0-42,0	45,0-65,0	55,0-67,0	65,0-80,0
	Median	75,5	46,0	43,0	39,0	47,0	62,5	72,5
	Q ₁ ; Q ₃	70,0; 81,0	40,0; 49,0	39,0; 44,0	37,0; 41,0	45,0; 55,0	57,0; 65,0	65,0; 77,0
Среднемолекулярные пептиды ng/ml	M±m	0,369±0,011	0,517±0,022	0,509±0,017	0,547±0,021	0,424±0,018	0,396±0,013	0,388±0,008
	Min- Max	0,300-0,420	0,410-0,630	0,420-0,580	0,450-0,650	0,370-0,550	0,350-0,470	0,350-0,420
	Median	0,370	0,495	0,490	0,575	0,400	0,385	0,390
	Q ₁ ; Q ₃	0,350; 0,400	0,470; 0,580	0,470; 0,550	0,490; 0,580	0,380; 0,470	0,370; 0,420	0,360; 0,410
С-реактивный белок Mq/l	M±m	1,60±0,16	3,20±0,13	4,00±0,00	4,00±0,00	3,70±0,15	3,00±0,15	1,50±0,17
	Min- Max	1-2	3-4	4-4	4-4	3-4	2-4	1-2
	Median	2,0	3,0	4,0	4,0	4,0	3,0	1,5
	Q ₁ ; Q ₃	1; 2	3; 3	4; 4	4; 4	3; 4	3; 3	1; 2

Анализ результатов биохимических исследований плазмы крови животных, представленных в табл. 2 показал, что содержание ТБ в 3-й п/г повысился на 45,7% при $p < 0,001$. Содержание ОБ при этом снизилось на 13,1% при $p = 0,008$, СМП – повысился на 5,8% при $p = 0,381$, а С-РБ – на 8,1% при $p = 0,067$.

Содержание ТБ в 4-ой п/г снизился на 44,4% при $p < 0,001$. Содержание ОБ при этом повысился на 14,7% при $p = 0,127$. СМП – снизился на 18,0% при $p < 0,005$, а С-РБ оставалось на прежнем уровне.

У животных 5-й п/г в плазме крови содержание ТБ снизился на 48,4% при $p = 0,001$. Содержание ОБ при этом повысился на 37,6% при $p < 0,001$. СМП - снизился на 23,4% при $p = 0,001$. С-РБ - снизился на 18,9% при $p = 0,007$.

В крови животных 6-й п/г по сравнению с п/г модель ТБ снизился на 64,1% при $p < 0,001$. Содержание ОБ при этом повысилось на 58,7% при $p < 0,001$, СМП – снизился на 25,0% при $p < 0,001$, С-РБ - снизился на 59,5% при $p < 0,001$.

Определение изменения содержания продуктов ПОЛ и изменение антиоксидантного состояния представлены в табл. 3, из которого видно, что повышенное при моделировании содержание ГП у животных 3-й п/г снижалось на 28,6% при $p < 0,001$. Содержание МДА И ДК в плазме крови животных также снижалось на 11,2% при $p = 0,110$ и 21,4% при $p = 0,001$ соответственно. ОАС крови повышалось по сравнению с п/г модель на 49,1% при $p < 0,001$, при этом АК снизилась на 0,2% при $p = 0,879$, активность SOD на 5,3% при $p = 0,088$.

В 4-й п/г содержание ГП снижалось на 34,5% при $p < 0,001$. Содержание МДА И ДК в плазме крови животных также снижалось на 37,9% при $p < 0,001$ и 30,4% при $p < 0,001$ соответственно. ОАС в крови животных повышалось на 20,3% при $p < 0,001$, а АК по сравнению с п/г группой модель снизилась на 5,5% при $p = 0,036$, активность SOD по сравнению с п/г группой модель снизилась на 11,7% при $p = 0,036$.

Таблица 3. Изменение содержания в крови показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантного статуса на фоне алкогольной модели гепатита

Показатель	Стат. показатель	интакт	модель	контроль	лечение1	лечение2	лечение3	лечение4
	Кол-во жив.	10	10	10	10	10	10	10
Гидроперекиси nmol/mg	M±m	1,70±0,12	3,22±0,11	3,10±0,10	2,30±0,12	2,11±0,10	1,90±0,08	1,58±0,09
	Min- Max	1,00-2,10	2,70-3,75	2,70-3,70	1,70-2,90	1,70-2,70	1,50-2,20	1,20-2,00
	Median	1,80	3,18	3,00	2,25	2,00	1,90	1,60
	Q ₁ ; Q ₃	1,30; 2,00	2,96; 3,45	3,00; 3,30	2,00; 2,60	1,90; 2,30	1,70; 2,20	1,30; 1,90
Диеновые конъюгаты nmol/mg	M±m	1,58±0,10	2,77±0,11	2,65±0,10	2,46±0,12	1,72±0,07	1,92±0,02	1,39±0,07
	Min- Max	1,00-2,00	2,10-3,30	2,00-3,10	1,70-2,90	1,40-2,00	1,80-2,00	1,00-1,70
	Median	1,60	2,70	2,65	2,45	1,75	1,90	1,45
	Q ₁ ; Q ₃	1,40; 1,80	2,60; 3,00	2,50; 2,90	2,20; 2,80	1,50; 1,90	1,90; 2,00	1,30; 1,50
Малоновы й диальдеги д nmol/mg	M±m	1,44±	2,79±	2,67±	2,19±	1,94±	1,86±	1,34±
	Min- Max	0,80-	2,20-	2,20-	1,70-	1,70-	1,70-	1,00-
	Median	1,60	2,85	2,70	2,15	2,00	1,80	1,35
	Q ₁ ; Q ₃	1,20;	2,70;	2,60;	2,00;	1,80;	1,80;	1,20;
Общий антиоксид антный статус nmol/mg	M±m	16,9±0,4	11,7±0,2	11,6±0,2	17,4±0,2	14,0±0,1	17,6±0,2	17,6±0,1
	Min- Max	15,0-18,0	10,9-12,7	10,7-12,8	16,5-18,0	13,7-14,3	16,9-18,3	17,0-
	Median	17,0	11,5	11,7	17,2	14,1	17,6	17,5
	Q ₁ ; Q ₃	16,0; 18,0	11,3; 11,9	11,2; 11,9	17,0; 17,9	13,8; 14,2	17,0; 17,9	17,4; 17,7
Активност ь каталазы nmol/mg	M±m	12,2±0,4	6,8±0,1	6,7±0,1	6,8±0,1	6,4±0,1	9,0±	8,9±0,2
	Min- Max	10,1-13,4	6,5-7,3	6,4-7,0	6,4-7,3	6,0-7,0	8,0-10,0	8,0-9,7
	Median	12,7	6,8	6,7	6,8	6,4	8,9	8,7
	Q ₁ ; Q ₃	11,2; 13,1	6,5; 7,0	6,5; 7,0	6,5; 7,0	6,1; 6,8	8,5; 9,5	8,5; 9,3
Суперокси д дисмутаза (nmol/mg)	M±m	2,53±0,28	2,47±0,06	2,43±0,05	2,60±	2,18±0,10	3,19±0,11	2,50±0,07
	Min- Max	1,00-4,10	2,20-2,70	2,20-2,70	2,50-2,70	1,80-2,70	2,70-3,70	2,20-3,70
	Median	2,60	2,45	2,40	2,60	2,10	3,10	2,50
	Q ₁ ; Q ₃	1,90; 2,90	2,30; 2,60	2,30; 2,60	2,50; 2,70	1,90; 2,50	2,90; 2,50	2,30; 2,60

В 5-ой п/г содержание ГП в крови животных по сравнению с п/г модель снижалось на 41,0% при $p < 0,001$. Содержание МДА И ДК в плазме крови животных также снижалось на 30,7% при $p < 0,001$ и 33,3% при $p < 0,001$ соответственно. ОАС в крови животных повышалось на 50,8% при $p < 0,001$, АК – на 31,5% при $p < 0,001$, активность SOD – на 29,1% при $p < 0,001$.

В крови животных 6-й п/г по ГП снижалось на 50,9% при $p < 0,001$. Содержание МДА И ДК в плазме крови животных также снижалось на 49,8% при $p < 0,001$ и 51,9% при $p < 0,001$ соответственно, ОАС повышалось на 50,7% при $p < 0,001$, АК – на 29,9% при $p < 0,001$, активность SOD – на 32,1% при $p < 0,001$.

Таблица 4. Изменение содержания в крови показателей липидного обмена на фоне алкогольной модели гепатита

Показатель	Стат. показатель	интакт	модель	контроль	лечение1	лечение2	лечение3	лечение4
Липопротеиды низкой плотности (nmol/l)	Кол-во жив.	10	10	10	9	10	10	10
	M±m	2,78±0,04	16,04±0,53	15,74±0,31	18,10±0,40	15,00±0,47	7,43±0,25	3,60±0,13
	Min- Max	2,60-3,00	13,60-18,60	14,70-17,20	16,30-19,60	13,50-17,50	6,30-8,50	3,10-4,30
	Median	2,75	16,00	15,60	18,60	14,35	7,35	3,60
	Q ₁ ; Q ₃	2,70; 2,80	14,60; 17,10	14,80; 16,80	17,10; 19,00	13,70; 16,30	6,70; 8,40	3,25; 3,90
Липопротеиды очень низкой плотности (nmol/l)	M±m	0,88±0,03	2,20±0,10	4,24±1,97	2,38±0,07	2,03±0,05	1,79±0,03	1,17±0,03
	Min- Max	0,70-1,00	1,80-2,50	2,00-2,20	2,00-2,60	1,90-2,30	1,70-2,00	1,00-1,30
	Median	0,90	2,40	2,40	2,50	2,00	1,80	1,20
	Q ₁ ; Q ₃	0,80; 0,90	1,80; 2,50	2,20; 2,40	2,40; 2,50	1,90; 2,20	1,70; 1,80	1,20; 1,20
Липопротеиды высокой плотности (nmol/l)	M±m	1,99±0,10	0,70±0,06	0,82±0,03	0,75±0,03	0,93±0,03	1,56±0,05	1,91±0,05
	M±m	1,99±0,10	0,70±0,06	0,82±0,03	0,75±0,03	0,93±0,03	1,56±0,05	1,91±0,05
	Min- Max	1,65-2,44	0,40-0,90	0,60-0,90	0,60-0,90	0,80-1,00	1,30-1,70	1,70-2,20
	Median	2,11	0,70	0,80	0,75	0,95	1,60	1,85
	Q ₁ ; Q ₃	1,65; 2,25	0,60; 0,90	0,80; 0,90	0,70; 0,80	0,90; 1,00	1,40; 1,70	1,80; 2,00
Общий холестерин (nmol/l)	M±m	5,64±0,12	18,94±0,47	18,82±0,28	21,28±0,36	17,96±0,44	10,78±0,26	6,68±0,14
	Min- Max	5,18-6,12	17,00-21,00	18,00-20,00	19,70-22,70	16,50-20,30	9,70-11,90	6,15-7,30
	Median	5,76	18,60	18,55	21,80	17,50	10,75	6,80
	Q ₁ ; Q ₃	5,18; 5,97	18,00; 20,00	18,00; 20,00	19,90; 22,00	16,70; 19,20	9,90; 11,70	6,20; 7,00
Триглицериды (nmol/l)	Mean	1,81±0,09	2,24±0,10	2,06±0,06	2,28±0,10	1,95±0,07	1,85±0,04	1,81±0,05
	Min- Max	1,40-2,20	1,70-2,60	1,80-2,40	1,80-2,70	1,60-2,30	1,70-2,00	1,60-2,00
	Median	1,75	2,30	2,05	2,40	2,00	1,90	1,75
	Q ₁ ; Q ₃	1,60; 2,10	2,10; 2,50	2,00; 2,20	1,90; 2,50	1,80; 2,10	1,70; 1,90	1,70; 2,00

Изменение содержания показателей липидного обмена в крови на фоне различных схем лечения демонстрируется в таб 4. Как видно из данных таблицы содержание ЛПНП в 3-й п/г, повышалось 12,8% при $p = 0,011$. Содержание ЛППП в крови животных снижалось на 8,1% при $p = 0,127$, ОХ снижалось на 12,4% при $p = 0,006$, а ТГ – на 1,9% при $p = 0,647$. Содержание в плазме крови ЛПВП при этом повышалось на 7,1% при $p = 0,560$

В 4-й п/г содержание ЛПНП в п/г по сравнению с п/г модель снижалось 6,5% при $p = 0,112$, ЛППП – на 7,7% при $p = 0,358$. ОХ – на 5,2% при $p = 0,150$, а ТГ – на 12,9% при $p = 0,023$. Содержание в плазме крови ЛПВП при этом повышалось на 32,9% при $p = 0,003$.

В 5-й п/г содержание ЛПНП снижалось 53,7% при $p < 0,001$, ЛППП – на 18,6% при $p = 0,005$, ОХ – на 43,1% при $p < 0,001$, а ТГ – на 17,4% при $p = 0,008$. Содержание в плазме крови ЛПВП при этом повышалось на 12,29% при $p < 0,01$

В 6-й п/г содержание ЛПНП по сравнению с п/г модель снижалось на 77,5% при $p < 0,001$, ЛППП – на 46,8% при $p < 0,001$, ОХ – на 64,7% при $p < 0,001$, а ТГ – на 19,2% при $p = 0,003$. Содержание в плазме крови ЛПВП при этом повышалось на 17,29% при $p < 0,01$.

Обсуждение результатов исследования

Как видно из полученных результатов все исследуемые показатели наиболее близко подходят к интактным значениям при лечении фитокомплексом комбинированно с урсodeоксихолевой кислотой. Тогда так результаты лечения Альфа-Токоферола ацетатом не удовлетворительны. Так, на фоне применения Альфа-Токоферола ацетата наблюдается повышение ALT и AST, а также СМП и С-РБ и несмотря на то, что в процентном отношении это повышение незначительно и статистически не подтверждаются при $p > 0,05$, сам факт имеет теоретическое значение в объяснении механизма патогенеза развития алкогольного гепатита и разработки методики лечения. Известно, что витамин Е стимулирует синтез и выделение фертильных гормонов, которые при помощи глобулинов доставляются к органам мишеням. На фоне поражения печени алкоголем снижается как синтез переносчиков глобулинов, так и метаболическая функция печени, что на фоне избытка витамина Е, еще больше приводит к накоплению метаболитов, поражающих печень [1]. На фоне применения урсodeоксихолевой кислоты наблюдается положительная динамика изменений исследуемых показателей, что связано по всей вероятности уменьшением холестаза и антиоксидантным действием урсodeоксихолевой кислоты [5, 6].

На фоне лечения фитокомплексом наблюдается значительное улучшение функционального состояния печени, что отражается в положительной динамике изменений всех исследуемых показателей. Богатый состав биологически активных соединений фитокомплекса, оказывающих антиоксидантное, противовоспалительное, желчегонное, регенерирующее и репаративное действие на гепатоциты, общее системное действие на организм обуславливает значительный положительный эффект на фоне алкогольного экспериментального гепатита [2-4]. При лечении фитокомплексом в комбинации с урсodeоксихолевой кислотой наблюдается потенцирование положительного эффекта в следствие синергизма действующих фармакологически активных веществ фитокомплекса с урсodeоксихолевой кислотой. При этом все исследуемые показатели приближаются к интактным значениям. Так, содержание в крови основных маркеров поражения печени, таких как ALT и AST практически доходят до интактных значений, отличаясь от них на 14% при $p = 0,118$ и 3,3%, при $p = 0,471$, т.е. эти отличия статистически не достоверны при $p > 0,05$. При этом кРитиса практически доходил до интактных значений, что говорит о нормальном функциональном состоянии печени.

Заключение

Таким образом, нами установлено, что на фоне алкогольного гепатита применение фитокомплекса AZHEPOFIT в комбинации с урсodeоксихолевой кислотой, оказывает наиболее благоприятное действие, все исследуемые показатели доходят практически до интактных значений, ингибирует процессы перекисного окисления липидов и нормализует функциональное состояние печени, что позволяет рекомендовать подобную схему лечения алкогольного гепатита для дальнейших исследований с целью внедрения в перспективе в медицинскую практику.

Литература (references)

1. Гендриксон Л.Н., Винницкая Е.В., Хомерики С.Г. и др. Лекарственное повреждение печени, индуцированное приемом витаминов А и Е // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т.15, №36. – С. 56-62. [Gendrikson L.N., Vinnickaja E.V., Homeriki S.G. i dr. *Effektivnaja farmakoterapija*. Effective Pharmacotherapy. – 2019. – Т.15, N36. – С. 56-62. (in Russian)]
2. Еремина Е.Ю. Алкогольная болезнь печени // Медицинский алфавит. – 2020. – №10. – С. 25-32. [Eremina E.Ju. *Medicinskij alfavit*. Medical Alphabet. – 2020. – N10. – С. 25-32. (in Russian)]
3. Королева М.Б., Некрасова С.П. Алкогольный гепатит // Лекарственный вестник. – 2017. – Т.11, №2. – С. 9-16. [Koroleva M.B., Nekrasova S.P. *Lekarstvennyj vestnik*. Medicinal Herald. – 2017. – Т.11, N2. – С. 9-16. (in Russian)]
4. Туртуев Ц.Д., Дашинамжилов Ж.Б. Гапатозащитное действие фитоэкстракта «СЭ-ГОД-5» при экспериментальном алкогольном гепатите // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2012. – Т. 22, №6. – С. 170-171. [Turtuev C.D., Dashinamzhilov Zh.B. *Bjulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdelenija Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). – 2012. – Т. 22, N6. – С. 170-171. (in Russian)]

5. Hepatol J. EASL Clinical Practice Guide-lines: Drug-induced liver injury // European Association for the Study of the Liver. – 2019. – V.70, N6. – P.1222-1261.
6. Hillman L., Gottfried M., Whitsett M. et al. Clinical features and outcomes of complementary and alternative medicine induced acute liver failure and injury // American Journal of Gastroenterology. – 2016. – V.111, N7. – P. 958-965.
7. Rao A., Rule Jody A., Hameed B. Secular Trends in Severe Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury in North America: An Update From the Acute Liver Failure Study Group Registry // American Journal of Gastroenterology. – 2022. – V.117, N4. – P. 617-626.

Информация об авторах

Джафарова Рена Энвер кызы – доктор биологических наук, заведующая отделом токсикологии Научно-Исследовательского Центра Азербайджанского Медицинского Университета. E-mail: rjafarova@bk.ru

Абасова Севиндж Ариф кызы – диссертант отдела токсикологии Научно-Исследовательского Центра Азербайджанского Медицинского Университета. E-mail: rjafarova@bk.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПЕЧЕНИ ПРИ ЕЕ ОБШИРНОЙ РЕЗЕКЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОИМПЕДАНСОМЕТРИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ© Леонов С.Д.¹, Панченков Д.Н.², Родин А.В.³¹Государственный научный центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина, 121165, Россия, Москва, ул. Студенческая, 40²Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, 127473, Россия, Москва, ул. Дедегатская, 20, стр.1³Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*Резюме*

Цель. Оценка диагностических возможностей биоимпедансометрии при морфофункциональном исследовании печени до и после выполнения обширной резекции печени в эксперименте.

Методика. Исследование выполнено на 20 белых крысах линии Вистар массой 180-230 г. Обширную резекцию печени (ОРП) моделировали путем удаления 70% органа. До операции, непосредственно сразу после ОРП, а также на 3 и 14 сутки после нее выполняли инвазивную биоимпедансометрию печени параллельно с биохимическим исследованием сыворотки крови. Инвазивную БИМ печени производили с помощью оригинального устройства для измерения импеданса биологических тканей БИМ-II (патент РФ №2366360). Резецированные участки печени подвергались гистологическому исследованию.

Результаты. Биофизические параметры паренхимы печени при ОРП характеризовались статистически значимым снижением показателей импеданса на частоте 2 кГц по сравнению с нормой сразу после удаления части органа. На 3 сутки отмечено статистически значимое увеличение показателей БИМ по сравнению с нормой на фоне повышения содержания аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови и развития жировой дистрофии печени. На 14 сутки наблюдения электрический импеданс паренхимы печени не отличался от показателей до обширной резекции.

Заключение. В условиях интенсификации внутриорганный кровотока, что происходит сразу после проведения обширной резекции печени, регистрируется снижение значений импеданса; при развитии жировой дистрофии величина импедансометрии возрастает.

Ключевые слова: обширная резекция печени, функциональный резерв печени, биоимпедансометрия

MORPHOFUNCTIONAL ANALYSIS OF THE LIVER IN THE CASES OF EXTENDED LIVER RESECTION USING BIOIMPEDANCE METRY IN THE EXPERIMENTLeonov S.D.¹, Panchenkov D.N.², Rodin A.V.³¹Skobelkin State Scientific Center of Laser Medicine FMBA, 40, Studencheskaya St., 121165, Moscow, Russia²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20 p.1, Delegatskaya St., 127473, Moscow, Russia³Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*Abstract*

Objective. Assessment of the diagnostic capabilities of bioimpedancemetry in the morphofunctional study of the liver before and after extended experimental liver resection.

Methods. The study was carried out on 20 white Wistar rats weighing 180–230 g. Extended liver resection (ELR) was modeled by removing 70% of the organ. Before the surgery, immediately after the ELR, as well as on the 3rd and 14th days after it, invasive bioimpedancemetry of the liver was performed in parallel with the biochemical study of blood serum. Invasive bioimpedancemetry (BIM) of the liver was carried out using an original device for measuring the biological tissues bioimpedance of biological tissues BIM-II (Russian patent No. 2366360). The resected areas of the liver were subjected to histological examination.

Results. Biophysical parameters of the liver parenchyma in the cases of ELR were characterized by a statistically significant decrease in impedance at a frequency of 2 kHz compared with the norm immediately after removal of a part of the liver. On the 3rd day there was a statistically significant increase of BIM indices compared with the norm associated with an increase of aspartate aminotransferase in the blood serum and the development of fatty degeneration of the liver. On the 14th day of observation, the electrical impedance of the liver parenchyma did not differ from the values before extended resection.

Conclusion. Decrease of impedance indices is registered immediately after extensive liver resection that is associated with intensification of intrahepatic blood flow; with the development of fatty degeneration the impedancemetry indices increase

Keywords: extended liver resection, functional lever reserve, bioimpedancemetry

Введение

Резекция печени – это важнейшая операция в хирургии печени. В частности, обширная резекция печени является «золотым стандартом» для пациентов с первичными или метастатическими опухолями печени, но ее выполнение чревато риском развития печеночной недостаточности. Пострезекционная печеночная недостаточность считается наиболее серьезным осложнением обширных резекций печени, которое формирует основную долю летальных исходов после операции [5, 7]. Несмотря на прогресс в медицине, хирургия печени по-прежнему требует высококачественной клинической оценки при отборе пациентов для операции и, прежде всего, эффективных методов функциональной оценки оставшейся после резекции части печени [1, 8]. Потенциально перспективным методом морфофункциональной оценки печени может стать измерение полного электрического сопротивления органа, или биоимпедансометрия (БИМ), которая показала высокую диагностическую ценность при различных патологических процессах [3].

Цель исследования: оценка диагностических возможностей биоимпедансометрии при морфофункциональном исследовании печени до и после выполнения обширной резекции печени в эксперименте.

Методика

Исследование выполнено на 20 белых крысах линии Вистар массой 180-230 г. возрастом от 6 до 12 месяцев. Животных содержали в условиях, соответствующих нормативам ГОСТа «Содержание экспериментальных животных в питомниках НИИ».

Обширную резекцию печени (ОРП) осуществляли под эфирным наркозом. При этом производили срединную лапаротомию, извлекали язычковую долю печени и проводили биоимпедансометрию органа биполярными электродами с ограничителем. Затем выполняли резекцию печени с удалением 70% органа.

После ОРП повторно измеряли импеданс оставшейся доли печени. Достигали гемостаз и ушивали послеоперационную рану. На 3 и 14 суток после операции производили релапаротомию с последующей биоимпедансометрией паренхимы печени. Животных выводили из эксперимента на 3 и 14 сутки послеоперационного периода, ткань печени подвергали гистологическому исследованию.

Биоимпедансометрию производили инвазивным методом с помощью оригинального устройства для измерения электрического импеданса биологических тканей ВИМ-II [2]. Для измерения электрического сопротивления печени электроды вводили в ткань на всю толщину доли, так чтобы их активные части находились в паренхиме. Измерения осуществляли в трех различных зонах в пределах одной доли на частотах 2 кГц, 10 кГц и 20 кГц с последующим расчетом на каждой частоте средних значений импеданса.

Также были рассчитаны коэффициенты дисперсии электрического импеданса (D), как отношение величины электрического импеданса, измеренного на низкой частоте (Zнч), к величине электрического импеданса, измеренного на высокой частоте (Zвч).

Биохимический анализ сыворотки крови выполнялся на полуавтоматическом анализаторе Mini Screen (Хоспитекс Диагностикс, Италия) с использованием оригинальных реактивов. Определяли концентрации аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминострасферазы (АСТ), общего белка, альбумина до эксперимента, на 3 сутки и 14 сутки после ОРП.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью методов вариационной статистики, используя параметрические (критерий Стьюдента), если исследуемая величина имела нормальный закон распределения, и непараметрические критерии (критерии Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова). Для оценки статистической значимости использовалась общепринятая в медицине величина $p < 0,05$, при которой различия признавались статистически значимыми.

Результаты исследования и их обсуждение

В послеоперационном периоде летальность экспериментальных животных на 2 сутки после оперативного вмешательства составила 25% ($n=5$), в период с 4 по 10 сутки погибло еще 5 крыс. Остальные 10 животных были выведены из эксперимента на 14 сутки. Таким образом, общая послеоперационная летальность составила 50%.

При гистологическом исследовании печени у всех выживших животных на 3 сутки послеоперационного периода гепатоциты были с проявлениями жировой дистрофии, больше выраженными на периферии печеночных долек, а в центре долек определялась белковая дистрофия. В области резекции определялась зона демаркации, имелись очаги фибриноидного некроза. Во всех случаях были выявлены участки крупноочаговой и сливной лимфолейкоцитарной инфильтрации, которая местами распространялась на паренхиму печени. На фоне интерстициального отека и клеточной инфильтрации наблюдались кровоизлияния с отложением гемосидерина и скоплениями гемосидерофагов. В ряде наблюдений отмечалось формирование грануляционной ткани. Степень выраженности дистрофии гепатоцитов оценивалась, как высокая.

На 14 сутки после ОРП имели место свежие подкапсульные кровоизлияния. Строение печеночных балок было в большинстве случаев сохранено. Иногда встречалось зональное нарушение балочной архитектоники и центрлобулярное расширение синусоидных капилляров вследствие их полнокровия. В дольках и триадах встречались единичные нейтрофильные гранулоциты. Гепатоциты центральных и периферических отделов долек были очагово увеличены в размерах, имели светлую мелкозернистую цитоплазму и ядра, содержащие крупные темные ядрышки. Во всех наблюдениях имелись признаки жировой и зернистой дистрофии гепатоцитов различной степени выраженности, но значительно меньшей, чем на 3 сутки наблюдения.

В ходе эксперимента провели оценку биохимических показателей сыворотки крови экспериментальных животных на 3 и 14 сутки после выполнения обширной резекции печени (табл. 1).

До проведения ОРП концентрация АЛТ была на уровне 236 (221; 335) Е/л, после операции на 3 сутки – 237 (127; 299) Е/л, а на 14 сутки выявлено статистически незначимое снижение концентрации до 169 (157; 390) Е/л.

Таблица 1. Биохимические показатели сыворотки крови экспериментальных крыс после ОРП

Срок наблюдения	n	Биохимические показатели, Ме (min; max)											
		АЛТ, Е/л			АСТ, Е/л			Общий белок, г/л			Альбумин г/л		
		Ме	min	max	Ме	min	max	Ме	min	max	Ме	min	max
До ОРП	5	236	221	335	263	194	299	74	70	111	22	18	32
3 сут. после ОРП	10	237	127	299	387*	271	471	77	24	98	23	7	35
14 сут. после ОРП	5	169	157	390	307	214	636	73	50	92	19	8	26

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

Оценка концентрации АСТ у экспериментальных животных на 3 сутки выявила статистически значимое повышение ее уровня с 263 (194; 299) до оперативного вмешательства до 387 (271; 471) Е/л на 3 сутки после ОРП ($p < 0,05$). Показатели АСТ на 14 сутки эксперимента значимо не отличались от исходных значений. Повышение концентрации АСТ в сыворотке крови после обширной резекции печени свидетельствует о наличии умеренно выраженного синдрома

цитоллиза. Жировая дистрофия печени, определяемая у животных на данном сроке наблюдения, может также сопровождаться повышением в сыворотке крови уровня трансаминаз и, в частности, аспаратаминотрансферазы. Концентрации общего белка и альбумина в сыворотке крови после обширной резекции печени на всем протяжении эксперимента не отличались от показателей контроля

Электрический импеданс интактной печени (табл. 2) был равен на частоте 2 кГц – 2,48 (2,16; 3,3) кОм, на 10 кГц – 1,84 (1,5; 2,42) кОм и на 20 кГц 1,43 (1,13; 2,0) кОм.

Сразу после обширной резекции печени исследуемый показатель у всех животных статистически значимо уменьшился на частоте 2 кГц и его медиана составила 2,04 (1,22; 2,67) кОм (различия статистически значимы, $p < 0,05$). При обширной резекции печени в процессе оперативного вмешательства производилось значительное удаление паренхимы, что не могло не привести к изменению гемодинамики в бассейне чревного ствола. Этим можно объяснить уменьшение показателей электрического импеданса печени в первые минуты после ОРП, которое, возможно, связано с увеличением кровотока в оставшейся доле печени.

На 3 сутки после оперативного вмешательства электрический импеданс паренхимы печени статистически значимо увеличился до 2,88 (1,96; 3,84) кОм ($n=12$, $p < 0,05$) на частоте измерения 2 кГц.

Таблица 2. Электрический импеданс паренхимы печени у экспериментальных животных

Срок наблюдения	n	Электрический импеданс, кОм, Ме (min; max)								
		2 кГц			10 кГц			20 кГц		
		Ме	min	max	Ме	min	max	Ме	min	max
До ОРП	14	2,48	2,16	3,30	1,84	1,5	2,42	1,43	1,13	2,0
Непосредственно после ОРП	14	2,04 ^o	1,22	2,67	1,54	1,06	2,32	1,36	0,7	1,78
3 сутки после ОРП	12	2,88 [*]	1,96	3,84	1,87	1,45	2,74	1,32	1,21	2,05
14 сутки после ОРП	7	2,50	1,81	2,85	1,79	1,32	2,26	1,30	1,11	1,76

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с данными до и после ОРП в пределах одной частоты; ^o - $p < 0,05$ по сравнению с показателями на 14 сутки в пределах одной частоты; ^{*} - $p < 0,05$ по сравнению с показателями до ОРП в пределах одной частоты

На 14 сутки наблюдения электрический импеданс паренхимы печени не отличался от показателей до обширной резекции и составил на частоте 2кГц - 2,50 (1,81; 2,85) кОм, на 10 кГц – 1,79 (1,32; 2,26) кОм 1,30 (1,11; 1,76) кОм на 20 кГц.

Показатели электрического импеданса были максимально информативными на частоте 2 кГц. На данной частоте переменный электрический ток распространяется преимущественно через жидкость межклеточных пространств. После ОРП на 3 сутки наблюдался отек гепатоцитов, вследствие чего межклеточные пространства сужались, что увеличивало сопротивление переменному электрическому току, проходящему через ткани при выполнении биоимпедансометрии. [4] Развившаяся после обширной резекции жировая дистрофия печени различной степени выраженности, также повлияла, по нашему мнению, на увеличение электрического импеданса исследуемого органа на 3 сутки наблюдения. К 14 суткам эксперимента отек гепатоцитов спадал и показатели электрического импеданса восстанавливались к исходным значениям. Для более глубокого анализа полученных данных рассчитали коэффициенты дисперсии электрического импеданса, которые сведены в табл. 3.

Таблица 3. Коэффициент дисперсии электрического импеданса печени экспериментальных животных

Срок наблюдения	n	Коэффициент дисперсии, Ме (min; max)								
		2 кГц/10 кГц			2 кГц/20 кГц			10 кГц/20 кГц		
		Ме	min	max	Ме	min	max	Ме	min	max
До ОРП	14	1,4	1,17	1,69	1,76	1,42	2,03	1,23	1,15	1,52
Непосредственно после ОРП	14	1,27	1,13	1,96	1,5	1,39	1,81	1,16	0,93	1,51
3 сутки после ОРП	12	1,47	1,25	1,83	1,96 [*]	1,58	2,46	1,33	1,16	1,61
14 сутки после ОРП	7	1,39	1,26	1,65	1,77	1,62	2,14	1,27	1,18	1,5

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с данными до и после ОРП в пределах одной частоты

Статистически значимых изменений в динамике коэффициентов $D_{2кГц/10кГц}$ и $D_{10кГц/20кГц}$ на всем протяжении эксперимента выявлено не было. В то же время коэффициент $D_{2кГц/20кГц}$ статистически значимо увеличился на 3 сутки эксперимента относительно показателей до резекции – 1,76 (1,42; 2,03) и непосредственно после резекции – 1,5 (1,39; 1,81) и составил 1,96 (1,58; 2,46) ($p < 0,05$).

После резекции 60-70% печени происходит компенсаторная регенерация органа с образованием новых клеточных элементов путем деления оставшихся [6]. При этом оставшаяся часть паренхимы печени испытывает значительный энергетический недостаток, сохраняющийся в течение 1-х суток. В дальнейшем происходит повышение энергетического статуса и приближение его к исходным величинам через 5-7 суток. Изменение энергетического состояния оставшейся части печени коррелирует во времени с митотической активностью гепатоцитов, которая не наблюдается в первые сутки, но появляется и нарастает ко 2-3 суткам после операции [9].

Литературные данные согласуются с полученными результатами. После ОРП на 3 сутки эксперимента начинался активный процесс внутриклеточной регенерации печени, что сопровождалось интенсификацией обмена веществ и повышением функциональной активности гепатоцитов. Все это отражают изменения значений коэффициента D , величина которого зависит от строения и функционального состояния биологической ткани. Причем, чем значения коэффициента D выше, тем интенсивнее обмен веществ в исследуемом органе.

Заключение

Биоимпедансный анализ позволяет оценивать морфофункциональное состояние паренхимы печени, что можно в дальнейшем использовать для оценки печеночной недостаточности и прогноза её развития у пациентов, перенесших резекцию печени. Величина показателей биоимпедансометрии печени зависит от морфологической структуры и функции органа: в условиях интенсификации внутриоргана кровотока, что происходит сразу после проведения обширной резекции печени, регистрируется снижение значений импеданса; при развитии жировой дистрофии величина импедансометрии возрастает.

Литература (references)

1. Мирасова Г.Х., Салимгареев И.З., Логинов М.О. и др. Методы профилактики печеночной недостаточности после обширных резекций печени // Креативная хирургия и онкология. – 2021. – Т.11, №1. – С. 10-14. [Mirasova G.Kh., Salimgareev I.Z., Loginov M.O. i dr. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya*. Creative surgery and oncology. – 2021. – V.11, N1. – P. 10-14. (in Russian)]
2. Образцов С.А., Леонов С.Д., Троицкий Ю.В., Федоров Г.Н. Устройство для измерения импеданса биологических тканей // Патент РФ на изобретение №2366360. Опубликовано 10.09.2009. Бюллетень №25. [Obraztsov S.A., Leonov S.D., Troitskii Yu.V., Fedorov G.N. *Ustroistvo dlya izmereniya impedansa biologicheskikh tkanei*. Device to measure biological fabric impedance // Patent of Russian Federation N2366360. Publication 10.09.2009. Bulletin N25. (in Russian)]
3. Панченков Д.Н., Леонов С.Д., Родин А.В. Биоимпедансный анализ в медицине // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2014. – Т.58, №2. – С. 80-86. [Panchenkov D.N., Leonov S.D., Rodin A.V. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. Pathological physiology and experimental therapy. – 2014. – V.58, N2. – P. 80-86. (in Russian)]
4. Торнуев Ю.В., Хачатрян А.П., Хачатрян Р.Г. и др. Электрический импеданс биологических тканей. – М.: Изд-во ВЗПИ, 1990. – 155 с. [Tornuev Yu.V., Khachatryan A.P., Khachatryan R.G. i dr. *Elektricheskii impedans biologicheskikh tkanei*. Electrical impedance of biological tissues. – Moscow: Izd-vo VZPI, 1990. – 155 p. (in Russian)]
5. Чжао А.В., Ботиралиев А.Ш., Степанова Ю.А., Вишневецкий В.А. Билиарные осложнения резекций печени (причины, факторы риска, профилактика, вопросы тактики) // Высотехнологическая медицина. – 2021. – Т.8, №3. – С. 14-24. [Chzhao A.V., Botiraliyev A.Sh., Stepanova Yu.A., Vishnevskii V.A. *Vysokotekhnologicheskaya meditsina*. High-tech medicine. – 2021. – V.8, N3. – P. 14-24. (in Russian)]
6. Чикотеев С.П., Плеханов А.Н., Корнилов Н.Г. Современные взгляды на регенерацию печени // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2001. – №6. – С. 59-62. [Chikoteev S.P., Plekhanov A.N., Kornilov N.G. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. Pirogov Russian Journal of Surgery. – 2001. – N6. – P. 59-62. (in Russian)]

7. Asahi Y., Kamiyama T., Kakisaka T. et al. Outcomes of reduction hepatectomy combined with postoperative multidisciplinary therapy for advanced hepatocellular carcinoma // World Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2021. – V.13, N10. – P. 1245-1257.
8. Liu Y., Chen Z.L., Yu X.X., Liang Y.J. Risk factors for hepatic insufficiency after major hepatectomy in non-cirrhotic patients // Asian Journal of Surgery. – 2021. – V.44, N10. – P. 1324-1325.
9. Sato Y., Tsukada K., Hatakeyama K. Role of shear stress and immune responses in liver regeneration after a partial hepatectomy // Surgery Today. – 1999. – V.29, N1. – P. 1-9.

Информация об авторах

Леонов Сергей Дмитриевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБУ «Научно-практический центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина» ФМБА России. E-mail: leonov-serg@yandex.ru

Панченков Дмитрий Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии и хирургических технологий ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России. E-mail: leonov-serg@yandex.ru

Родин Антон Викторович – кандидат медицинских наук, заведующий Молодежным научно-исследовательским центром, доцент кафедры общей хирургии с курсом хирургии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: doc82@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DISTURBANCES OF MITOCHONDRIAL RESPIRATION OF RAT CEREBRAL NEURONS IN TOTAL AND SUBTOTAL CEREBRAL ISCHEMIA

© Bon E.I., Maksimovich N.Ye., Dremza I.K., Lychkovskaya M.A.

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

Abstract

Objective. To study the parameters of respiration of mitochondria of rat brain homogenates with its total and subtotal ischemia.

Methods. The studies used models of total and subtotal cerebral ischemia. Cerebral ischemia was modeled under conditions of intravenous thiopental anesthesia (40-50 mg/kg). Total cerebral ischemia was modeled by decapitation of animals. Subtotal cerebral ischemia was modeled by simultaneous ligation of both common carotid arteries. The sampling of material for the study of tissue respiration of mitochondria was carried out 1 hour and 24 hours after decapitation or ligation. To study mitochondrial respiration, the brain was removed in the cold (0-4°C), dried with filter paper, weighed and homogenized in an isolation medium containing 0.32 M sucrose, 10 mM Tris-HCl, 1 mM EDTA, pH 7.4 (in the ratio 1:10) using a Potter-Evelheim homogenizer with a Teflon pestle according to the modified method.

Results. An increase in V1 and V2 and a decrease in the phosphorylation coefficient (ADP/O) indicates proton transfer bypassing the ATP synthase complex. Enzymes of the mitochondrial matrix and cytochrome in this model of cerebral ischemia do not yet have pronounced damage, as evidenced by the high rates of V1 and V2. More pronounced disturbances with the use of succinate than with the use of malate/glutamate indicate a greater damage to the succinate dehydrogenase complex of the electron transport chain, as in the case of total cerebral ischemia.

Conclusions. The most pronounced decrease in the respiration indices of the mitochondrial fraction of brain homogenates occurs in total cerebral ischemia due to the complete cessation of the blood supply to the brain neurons. With this method of modeling cerebral ischemia, the appearance of hyperchromic shriveled neurons with pericellular edema is characteristic.

Keywords: mitochondrial respiration, neurons, cerebral ischemia

НАРУШЕНИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ДЫХАНИЯ НЕЙРОНОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ ТОТАЛЬНОЙ И СУБТОТАЛЬНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Дремза И.К., Лычковская М.А.

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

Резюме

Цель. Изучить показатели дыхания митохондрий гомогенатов головного мозга крыс с его тотальной и субтотальной ишемией.

Методика. В исследованиях использованы модели тотальной и субтотальной ишемии головного мозга. Тотальную ишемию головного мозга моделировали путем декапитации животных. Субтотальную ишемию головного мозга моделировали путем одномоментной перевязки обеих общих сонных артерий. Забор материала для изучения тканевого дыхания митохондрий осуществляли спустя 1 час и 24 часа после декапитации или перевязки. Для исследования митохондриального дыхания головной мозг извлекали на холоде (0-4°C), осушали фильтровальной бумагой, взвешивали и гомогенизировали в среде выделения, содержащей 0,32 М сахарозы, 10 mM Трис-НСl, 1 mM ЭДТА, pH 7,4 (в соотношении 1:10), используя гомогенизатор Поттера-Эвельгейма с тефлоновым пестиком согласно модифицированному методу.

Результаты. Увеличение показателей V1 и V2 и уменьшение коэффициента фосфорилирования (АДФ/О) свидетельствует о переносе протонов, минуя АТФ-синтазный комплекс. Ферменты митохондриального матрикса и цитохромы при данной модели ишемии головного мозга еще не имеют ярко выраженных повреждений, о чем свидетельствуют высокие скорости V1 и V2, однако уменьшение коэффициентов акцепторного контроля, дыхательного контроля и фосфорилирования

указывает на разобщение процессов окисления и фосфорилирования и снижение выработки АТФ при субтотальной ишемии головного мозга. Более выраженные нарушения при использовании сукцината, чем при использовании малата/глутамата свидетельствуют о большем повреждении сукцинатдегидрогеназного комплекса цепи переноса электронов, как и при тотальной ишемии головного мозга.

Заключение. Наиболее выраженное уменьшение показателей дыхания митохондриальной фракции гомогенатов головного мозга происходит при тотальной ишемии головного мозга вследствие полного прекращения кровоснабжения нейронов головного мозга. При данном способе моделирования церебральной ишемии характерно появление гиперхромных сморщенных нейронов с перичеллюлярным отеком.

Ключевые слова: митохондриальное дыхание, нейроны, ишемия головного мозга

Introduction

Energy exchange in the cell is associated with mitochondria, which play an important role in vital processes, participating not only in the formation of ATP, but also in the storage and transmission of hereditary information, apoptosis and plastic processes [3, 11, 12].

Mitochondria are very mobile and plastic organelles that constantly change their shape, have the ability to fusion and subsequent separation. The movement of mitochondria in the cytoplasm is associated with microtubules, which determines their orientation and distribution in the cell. In some cells, mitochondria form long mobile filaments or chains, while in others they are fixed near the places of consumption of ATP [5, 6, 10].

Neurons need a constant supply of ATP for their stability and maintaining the level of potassium ions K⁺ inside the cell, and sodium and calcium ions outside. At rest, the brain consumes up to 20% of the oxygen received by the body. Under normal conditions, effective biological oxidation is the main source of energy-rich phosphate compounds required for the renewal of structures corresponding to the functional activity of cells [5, 9, 10].

Elucidation of the mechanisms of development of energy deficiency in ischemic damage is advisable for detailing the pathogenesis, the ratio of damage and compensation processes in this pathology.

Methods

The experiments were carried out on 88 male outbred white rats weighing 260 ± 20 g in compliance with the Directive of the European Parliament and of the Council No. 2010/63/EU of 22.09.2010 on the protection of animals used for scientific purposes. The studies used models of total (TCI) and subtotal (SCI) cerebral ischemia.

Cerebral ischemia (CI) was modeled under conditions of intravenous thiopental anesthesia (40-50 mg/kg). Total cerebral ischemia was modeled by decapitation of animals. Subtotal cerebral ischemia was modeled by simultaneous ligation of both common carotid arteries (CCA). The sampling of material for the study of tissue respiration of mitochondria was carried out 1 hour and 24 hours after decapitation or ligation of the CCA. The control group consisted of sham-operated rats of the same sex and weight.

To study mitochondrial respiration, the brain was removed in the cold (0-4°C), dried with filter paper, weighed and homogenized in an isolation medium containing 0.32 M sucrose, 10 mM Tris-HCl, 1 mM EDTA, pH 7.4 (in the ratio 1:10) using a Potter-Evelheim homogenizer with a Teflon pestle according to the modified method [1,17].

Mitochondria were isolated by differential centrifugation. The nuclear fraction was separated by centrifugation at 600 g for 10 min (4°C). The resulting supernatant was centrifuged at 8500 g for 10 min (4°C), the mitochondrial pellet was washed twice in the isolation medium and resuspended to a protein concentration of 35–40 mg/ml in the isolation medium and stored in a short tube on ice. Protein concentration was determined by the Lowry method.

To study mitochondrial respiration, a concentrated suspension of mitochondria was introduced into a thermostated sealed polarographic cell with an incubation medium in an amount providing a final protein concentration in the cell of 1 mg/ml. The incubation medium for recording mitochondrial

respiration includes 0.17 M sucrose, 40 mM KCl, 10 mM Tris-HCl, 5 mM KH_2PO_4 , 8 mM KHCO_3 , 0.1 mM EDTA, pH 7.4.

The principle of operation of a 3.0 ml polarographic cell is based on the registration of oxygen uptake by mitochondria using a built-in Clarke electrode at a temperature of 25°C (Figure 1).

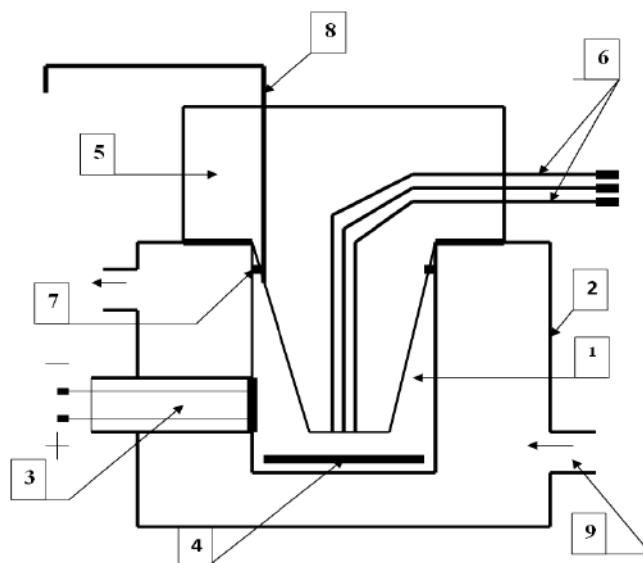


Figure 1. Polarographic cell for studying the respiratory activity of mitochondria. 1 – cell; 2 – thermostatically controlled chamber; 3 – Clarke electrode; 4 – magnetic stirrer; 5 – sealing plug; 6 – channels for dosed anaerobic administration of substrates and ADP; 7 – a sealing ring; 8 – channel for removing air and excess liquid; 9 – fitting for connection to an ultrathermostat.

Registration of changes in oxygen tension ($p\text{O}_2$) in the mitochondrial suspension was carried out using an electronic recorder KSP-4. The Clarke electrode was calibrated by successively blowing air ($p\text{O}_2$ of air) and gaseous nitrogen ($p\text{O}_2=0$ mm Hg) through the cell. After recording the rate of basal (endogenous) respiration in the absence of a substrate (V_1), respiration substrates (malate – 2 mM/glutamate – 5 mM or succinate – 5 mM) are alternately introduced into the mitochondrial suspension, and then ADP in an amount of 200 nmol/ml. The obtained polarograms are used to calculate the respiration rate of mitochondria in different metabolic states and the coefficients characterizing the conjugation of oxidation and phosphorylation processes.

The following indicators of mitochondrial respiration were recorded: V_1 – the rate of basal respiration, V_2 – the rate of substrate-dependent respiration, V_3 – the rate of respiration coupled with phosphorylation (after the addition of ADP), V_4 – the rate of respiration after the completion of phosphorylation of the added ADP. The indicators characterizing the conjugation of oxidation and phosphorylation processes in mitochondria were determined: the acceptor control coefficient ($AK=V_3/V_2$), the respiratory control coefficient ($DC=V_3/V_4$) and the phosphorylation coefficient – ADP/O .

The use of solutions of substrates of the complex "malate/glutamate" and succinate makes it possible to assess the degree of functional activity of the electron transfer chain (ETC) in mitochondria in general, in particular – I and II of the ETC complex [7, 8].

To prevent systematic measurement errors, brain samples from the compared control and experimental groups of animals were studied under the same conditions. As a result of research, quantitative continuous data were obtained. Since the experiment used small samples that had an abnormal distribution, the analysis was carried out by methods of nonparametric statistics using the licensed computer program Statistica 10.0 for Windows (StatSoft, Inc., USA). Data are presented as Me (LQ; UQ), where Me is the median, LQ is the value of the lower quartile; UQ is the upper quartile value. Differences between groups were considered significant at $p<0.05$ (Kruskell-Wallis test with Bonferoni's correction) [2].

Results and their discussion

Compared with the control, at 1-hour TCI in the presence of the substrate "malate/glutamate", which characterizes the state of the first (NADH-dehydrogenase) complex, the electron transport chain V_1

decreased by 65 (58; 67)%, $p < 0.05$, V2 – by 41 (38; 48)%, $p < 0.05$, V3 – by 25 (22; 38)%, $p < 0.05$, and the phosphorylation coefficient - by 78 (71; 84)%, $p < 0.05$. The rest of the indicators (V4, the coefficient of acceptor control and the coefficient of respiratory control) did not change ($p > 0.05$), table 1.

Table 1. Respiration indices of the mitochondrial fraction of rat brain homogenates with total cerebral ischemia when using the substrates "malate/glutamate" and "succinate", Me (LQ; UQ)

Groups	V1 (ng at O/min × mg protein)	V2 (ng at O/min × mg protein)	V3 (ng at O/min × mg protein)	V4 (ng at O/min × mg protein)	(V3/V2) acceptor control coefficient	(V3/V4) respiratory control coefficient	(ADP/O) phosphorylation coefficient
Malate/glutamate substrate							
Control	18 (14;19)	27 (26;27)	51 (48;56)	31 (27;34)	2,0 (1,8;3,0)	1,6 (1,6;1,7)	2,0 (1,9;2,1)
TCI 1 hour	6* (4;9)	16* (11;19)	38* (32;39)	26 (18;30)	2,3 (1,7;3,5)	1,6 (1,5;1,8)	0,5* (0,4;0,6)
TCI 1 day	2* (2;5)	14* (11;19)	28* (18;36)	22 (18;27)	1,8 (1,7;1,9)	1,0** (1,0;1,2)	0,0* (0,0;0,0)
Substrate "succinate"							
Control	17 (15;17)	34 (28;36)	66 (65;68)	38 (36;40)	2,0 (1,9;2,3)	1,8 (1,7;1,9)	1,9 (1,8;1,9)
TCI 1 hour	9* (6;12)	14* (9;17)	26* (15;32)	26* (15;30)	1,6 (1,2;1,9)	1,0* (1,0;1,0)	0,0* (0,0;0,0)
TCI 1 day	2** (1;3)	12* (9;14)	13* (11;16)	13* (11;16)	1,2* (1,1;1,3)	1,0* (1,0;1,0)	0,0* (0,0;0,0)

Note: * – $p < 0.05$ compared with the control group, + – $p < 0.05$ compared with 1-hour TCI, TCI – total cerebral ischemia

In the presence of succinate substrate, which reflects the work of complex II (succinate dehydrogenase) of the electron transport chain, a decrease in the parameters of energy exchange was established: the rate of basal respiration V1 – by 44 (38; 52)%, $p < 0.05$, the rate of substrate-dependent respiration V2 – by 60 (48; 64)%, $p < 0.05$, respiration rate associated with V3 phosphorylation – by 59 (38; 65)%, $p < 0.05$, respiration rate after completion of phosphorylation of added V4 ADP – by 32 (28; 46)%, $p < 0.05$.

The respiratory control coefficient (V3/V4) decreased by 45 (42; 48)% ($p < 0.05$), the phosphorylation coefficient (ADP/O) at 1-hour CTI was zero. The acceptor control coefficient (V3/V2) did not change ($p > 0.05$). The decrease in the rate of basal respiration V1 was more pronounced when using the substrate succinate (by 21%, $p < 0.05$), which indicates a greater damage to the II complex (succinate dehydrogenase) of the electron transport chain (ETC) during TCI. There were no differences between other indicators ($p > 0.05$).

Under conditions of 1-day TCI in the presence of the substrate "malate/glutamate" at 1-day TCI, V1 decreased by 90 (82; 96)%, $p < 0.05$, V2 – by 46 (42; 55)%, $p < 0.05$, and V3 – by 45 (39; 56)% ($p < 0.05$), the respiratory control coefficient – by 35 (31; 42)% ($p < 0.05$). Indicators V4 and the coefficient of acceptor control did not change ($p > 0.05$). The phosphorylation coefficient (ADP/O) when using both succinate and malate/glutamate with 1-day TCI, as with 1-hour TCI, was equal to zero. Compared to 1-hour TCI, the respiratory control coefficient with 1-day TCI was 41 (35; 47)% less ($p < 0.05$). There were no differences in other indicators (V2, V3, V4, acceptor coefficient and phosphorylation coefficient) ($p > 0.05$), table 2.

In the presence of succinate, there was a more significant decrease in V1 than with 1-hour TCI – by 90 (84; 95)%, $p < 0.05$, V2 – by 65 (54; 70)%, $p < 0.05$, V3 - by 78 (54; 87)%, $p < 0.05$, V4 – by 67 (59; 81)%, $p < 0.05$. The respiratory control coefficient decreased by 45 (41; 49)%, $p < 0.05$. Compared with 1-hour TCI, the V1 index was 80 (75; 86)% less ($p < 0.05$). Changes in mitochondrial respiration in relation to the control level when using both substrates were equivalent ($p > 0.05$).

In the SCI group lasting 1 hour, compared with the control group, in the presence of malate/glutamate, V2 increased by 24 (18; 27)%, $p < 0.05$, and the acceptor control coefficient and phosphorylation coefficient decreased by 25 (17; 29)%, $p < 0.05$. Other indicators (V1, V3, V4, respiratory control coefficient) did not change ($p > 0.05$). In the presence of the substrate "malate/glutamate" at 1-hour SCI, the mitochondrial respiration indices V1, V2, V3 and V4 were 89 (82; 93)% higher than at 1-hour TCI, $p < 0.05$, 58 (55; 63)%, $p < 0.05$, 24 (21; 29)%, $p < 0.05$ and 32 (27; 37)%, $p < 0.05$, respectively. The respiratory control coefficient did not change ($p > 0.05$), while the acceptor control coefficient was 34 (24; 43)% less, $p < 0.05$,

and the phosphorylation coefficient was 66 (58; 73)% more, $p < 0.05$. The decrease in the phosphorylation coefficient with SCI was less significant – by 53% ($p < 0.05$).

Table 2. Respiration indices of the mitochondrial fraction of rat brain homogenates in subtotal cerebral ischemia when using the substrates "malate/glutamate" and "succinate", Me (LQ; UQ)

Groups	V1 (ng at O/min × mg protein)	V2 (ng at O/min × mg protein)	V3 (ng at O/min × mg protein)	V4 (ng at O/min × mg protein)	(V3/V2) acceptor control coefficient	(V3/V4) respiratory control coefficient	(ADP/O) phosphory lation coefficient
Malate/glutamate substrate							
Control	18 (14;19)	27 (26;27)	51 (48;56)	31 (27;34)	2,0 (1,8;3,0)	1,6 (1,6;1,7)	2,0 (1,9;2,1)
SCI 1 hour	18 (18;27)	36* (35;38)	50 (48;51)	32 (30;37)	1,5* (1,3;1,5)	1,4 (1,3;1,6)	1,5* (1,4;1,5)
SCI 1 day	6** (1;6)	14** (6;24)	27** (8;42)	21** (7;22)	1,1* (0,9;1,3)	1,4* (1,2;1,5)	1,4* (0,6;1,6)
Substrate "succinate"							
Control	17 (15;17)	34 (28;36)	66 (65;68)	38 (36;40)	2,0 (1,9;2,1)	1,8 (1,7;1,9)	1,9 (1,8;1,9)
SCI 1 hour	27* (19;27)	39* (37;42)	50* (48;54)	40 (37;41)	1,3* (1,2;1,3)	1,4* (1,2;1,4)	1,2* (1,1;1,2)
SCI 1 day	9** (3;14)	13** (10;20)	23** (20;39)	23 (20;37)	1,3* (1,2;1,3)	1,0* (1,0;1,5)	0,0** (0,0;0,2)

Note: * – $p < 0.05$ - in relation to the control level, + – $p < 0.05$ compared to 1-hour SCI, SCI – subtotal cerebral ischemia

In the presence of succinate substrate, an increase in the rate of basal respiration V1 was noted – by 38 (34; 42)%, $p < 0.05$, the rate of substrate-dependent respiration V2 – by 13 (9; 18)%, $p < 0.05$, rate respiration associated with V3 phosphorylation – by 26 (21; 32)%, $p < 0.05$.

These changes indicate a significant decoupling of oxidation and phosphorylation. The respiration rate after the completion of phosphorylation of the added ADP (V4) did not change ($p > 0.05$). At the same time, the acceptor control coefficient, the respiratory control coefficient and the phosphorylation coefficient decreased by 35 (31; 39)%, $p < 0.05$, 20 (18; 28)%, $p < 0.05$ and by 36 (30; 41)%, $p < 0.05$, respectively, which indicates a decrease in energy production. Compared with 1-hour TCI, with 1-hour SCI in the presence of the substrate "succinate" the rates V1, V2, V3 and V4 were 67 (62; 71)% higher, $p < 0.05$, 64 (58; 68)%, $p < 0.05$, 46 (39; 52)%, $p < 0.05$ and 35 (31; 41)%, $p < 0.05$, respectively. The respiratory control coefficient increased by 30 (24; 36)%, $p < 0.05$. The phosphorylation coefficient at 1-hour TCI was zero. When using succinate, the decrease in the respiratory control coefficient was less pronounced with SCI (by 10%, $p < 0.05$).

When using succinate, when using malate/glutamate, in relation to the control level, the phosphorylation coefficient was lower by 11% ($p < 0.05$). Other indicators (V1, V3, V4, respiratory control coefficient, acceptor control coefficient) did not differ ($p > 0.05$). An increase in V1 and V2 and a decrease in the phosphorylation coefficient (ADP/O) indicates proton transfer bypassing the ATP synthase complex. Enzymes of the mitochondrial matrix and cytochrome in this model of CI do not yet have pronounced damage, as evidenced by the high rates of V1 and V2, however, a decrease in the coefficients of acceptor control, respiratory control and phosphorylation indicates the separation of oxidation and phosphorylation processes and a decrease in the production of ATP during SCI. More pronounced disturbances with the use of succinate than with the use of malate/glutamate indicate a greater damage to the succinate dehydrogenase complex of ETC, as in TCI.

In the presence of the substrate "malate/glutamate" at 1-day SCI, compared with 1-day TCI, V1 decreased by 66 (60; 71)%, $p < 0.05$, V2 – by 45 (41; 50)%, $p < 0.05$, V3 – by 47 (39; 52)%, $p < 0.05$, V4 – by 34 (27; 39)%, $p < 0.05$, which is more significant than with 1-hour SCI by 87 (72; 94)%, $p < 0.05$, 61 (58; 73)%, $p < 0.05$ and by 46 (41; 52)%, $p < 0.05$, respectively, except for the value of the V4 indicator, which did not change, $p > 0.05$. The coefficients of acceptor control, respiratory control and phosphorylation decreased by 42 (37; 51)%, $p < 0.05$; by 12 (9; 18)%, $p < 0.05$ and by 25 (21; 32)%, $p < 0.05$, respectively. In the presence of the "malate/glutamate" substrate, the basal respiration rate V1 was 67% higher ($p < 0.05$), the acceptor control coefficient was 39% lower ($p < 0.05$), and the phosphorylation coefficient at 1-day TCI was is zero.

Under the conditions of daily SCI in the presence of succinate substrate, a decrease in V1 was noted - by 47 (39; 51)%, $p < 0.05$, V2 – by 62 (54; 66)%, $p < 0.05$, V3 – by 64 (59 ; 68)%, $p < 0.05$, which is more

pronounced than with 1-hour SCI by 67 (62; 72)%, $p < 0.05$; by 66 (63; 74)%, $p < 0.05$ and by 55 (49; 59)%, $p < 0.05$, respectively. The acceptor control coefficient and the respiratory control coefficient decreased by 35 (29; 41)%, $p < 0.05$ and by 44 (38; 49)%, $p < 0.05$, respectively. The phosphorylation coefficient with 1-day SCI, as well as with 1-day TCI, was equal to zero. Compared with TCI lasting 1 day, with 1-day SCI in the presence of succinate substrate, the V1 rate was 78% higher ($p < 0.05$), and the V3 and V4 rates were higher by 43% ($p < 0.05$). while other parameters did not change ($p > 0.05$).

The use of a mixture of malate with glutamate as a substrate for 1-day SCI showed similar changes in mitochondrial respiration parameters as with succinate, with the exception of a higher phosphorylation coefficient – 1.4 (0.6; 1.6), $p < 0.05$. The decrease in the V1, V2, and V3 indices with 1-day SCI is a consequence of a decrease in the oxygen content for mitochondrial respiration. The suppression of energy processes was more pronounced than with 1-hour SCI, which reflects an extremely low phosphorylation coefficient.

Changes in V1, V2 and V3 indicators at 1-hour SCI and 1-hour TCI were multidirectional. Their increase in SCI is associated with the uncoupling of oxidation and phosphorylation, while a decrease in TCI is associated with a lack of substrates for mitochondrial respiration. The decrease in the rate of basal respiration V1 with 1-day SCI was less pronounced than with TCI: in the presence of succinate – by 43% ($p < 0.05$), and in the presence of malate/glutamate – by 24% ($p < 0.05$).

Conclusions

During cerebral ischemia, damage to the inner mitochondrial membrane occurs due to the activation of free radical oxidation processes [5]. Damage to the inner mitochondrial membrane, in turn, leads to an increase in its permeability and a decrease in the level of the proton gradient due to the transition of protons along the concentration gradient through the formed nonspecific pores into the mitochondrial matrix [13, 19, 20]. As a result, the efficiency of ATP synthesis decreases, and to maintain the intermembrane potential under these conditions, more substrates and oxygen are required [14-16, 18].

Thus, the most pronounced decrease in the respiration indices of the mitochondrial fraction of brain homogenates occurs in total cerebral ischemia due to the complete cessation of the blood supply to the brain neurons. With this method of modeling cerebral ischemia, the appearance of hyperchromic shriveled neurons with pericellular edema is characteristic. In their cytoplasm, the destruction of organelles occurs, the disintegration of neurofibrils and neuropil, which indicates their low functional activity. Simultaneous subtotal ischemia also leads to severe irreversible damage to neurons: at the morphological level, this is manifested by a significant increase in the number of hyperchromic shriveled neurons. Their predominance in the population of neurons in the SCI group corresponds to the inhibition of respiration of the mitochondrial fraction of brain homogenates.

References

1. Барковский Е.В. Современные проблемы биохимии. Методы исследований // Минск: Высшая школа - 2013. – 491 с. [Barkovski E. V. *Minsk: Vysheyshaya shkola*. Minsk: High School. – 2013. – P. 491. (in Russian)]
2. Батин Н. В. Компьютерный статистический анализ данных : учебно-методическое пособие // Минск : Институт подготовки научных кадров НАН Беларуси. – 2008. – 160 с. [Batin N. V. *Minsk : Institut podgotovki nauchnykh kadrov NAN Belarusi*. Minsk: Institute for the Training of Scientific Personnel of the National Academy of Sciences of Belarus. – 2008. – P. 160. (in Russian)]
3. Бонь Е.И. Роль митохондрий в энергетике клетки и характеризующие ее молекулярные маркеры // Оренбургский медицинский вестник. – 2019. – N1. – С. 47-52. [Bon E. I. *Orenburgskiy meditsinskiy vestnik*. Orenburg medical bulletin. – 2019. – N1. – P. 47-52. (in Russian)]
4. Бонь Е. И. Способы моделирования и морфофункциональные маркеры ишемии головного мозга // Биомедицина. – 2018. – N2. – С. 59-71. [Bon E.I. *Biomedicina*. Biomedicine. – 2018. – N2. – P. 59-71. (in Russian)]
5. Максимович Н. Е. Головной мозг крысы и его реакция на ишемию: монография // Гродно : ГрГМУ, 2020. – 240 с. [Maksimovich N. E. *Grodno: GrSMU*. Journal of GrSMU. – 2020. – P. 240. (in Russian)]
6. Baertling F. NDUFA9 point mutations cause a variable mitochondrial complex I assembly defect // *Journal of Clinical Genetics*. – 2018. – N93. – P. 111-118.
7. Boumans H., Grivell L.A., Berden J.A. The respiratory chain in yeast behaves as a single functional unit // *Journal of Biology Chemistry*. – 1998. – N273. – P. 4872-4877.

8. Brand M.D., Murphy M.P. Control of electron flux through the respiratory chain in mitochondria and cells // Journal of Biological Reviews. – 1987. – N62. – P. 141-193.
9. Casey R.P. Membrane reconstruction of the energy-conserving enzymes of oxidative phosphorylation // Journal of Biochemistry Acta. – 1984. – N768. – P. 319-347.
10. Chalmers, G. R. Adaptability of the oxidative capacity of motoneurons / G. R. Chalmers, R. R., Roy, V. R. Edgerton // Journal of Brain Research – 1992. – N570. – P.1-10.
11. DePierre J.W., Ernster L. Enzyme topology of intracellular membranes // Journal of Review Biochemistry. – 1988. – N46. – P. 201-261.
12. Hackenbrock C.R. Lateral diffusion and electron transfer in the mitochondrial inner membrane // Journal of Trends Biochemistry. – 1981. – N15. – P. 151-154.
13. Hoffmann C. The effect of differentiation and TGF β on mitochondrial respiration and mitochondrial enzyme abundance in cultured primary human skeletal muscle cells // Journal of Science Report. –2018. – N8. – P. 737-740.
14. Holvoet P. Low Cytochrome Oxidase 1 Links Mitochondrial Dysfunction to Atherosclerosis in Mice and Pigs // Journal of PLoS One. – 2017. – N12. – P. 307-312.
15. Klinyerberg M. Principles of carrier catalysis elucidated by comparing two similar membrane translocators from mitochondria, the ADP/ATP carrier and the uncoupling protein // Journal of New York Academic Science. – 1985. – N456. – P. 279-288.
16. Leonard K., Haiker H., Weiss H. Three-dimensional structure of NADH: ubiquinone reductase (complex I) from Neurospora mitochondria determined by electron microscopy of membrane crystals // Journal of Molecular Biology. – 1987. – N194. – P. 277-286.
17. Maksimovich N.Ye. Structural and functional features of mitochondria and methods of their study in experiment // MEDICUS. – 2019. – N5. – P. 8-18.
18. Prince R.C. The proton pump of cytochrome oxidase // Journal of Trends Biochemistry Science. –1988. – N13. – P. 159-160.
19. Slater E.C. The Q Cycle, an ubiquitous mechanism of electron transfer // Journal of Trends Biochemistry Science. – 1983. – N8. – P. 239-242.
20. Srere P.A. The structure of the mitochondrial inner membrane-matrix compartment // Journal of Trends Biochemistry Science. – 1982. – N7. – P. 375-378.

Информация об авторах

Бонь Елизавета Игоревна – кандидат биологических наук, доцент, 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, заведующий кафедрой патологической физиологии им. Д.А. Маслакова УО «Гродненский государственный университет», Респ. Беларусь. E-mail: mne@grsmu.by

Дремза Иосиф Карлович – кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры патологической физиологии им. Д.А. Маслакова УО «Гродненский государственный университет», Респ. Беларусь. E-mail: idremza@rambler.ru

Лычковская Мария Александровна – студентка 5 курса педиатрического факультета Гродненского государственного медицинского университета, Респ. Беларусь. E-mail: lychkovskaya.m@gmail.com

Information about the authors

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

Maksimovich Natalia E. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Physiology named after D.A. Maslakova Grodno State University, Republic of Belarus. E-mail: mne@grsmu.by

Dremza Iosiph K. – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology. D.A. Maslakov Grodno State Medical University, Rep. Belarus. E-mail: idremza@rambler.ru

Lychkovskaya Maria A. – A fourth-year student of the group number 7 of faculty of Pediatrics Medicine Grodno State Medical University, Rep. Belarus. E-mail: lychkovskaya.m@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616-036.886:313.13

3.3.5 Судебная медицина

DOI: 10.37903/vsgma.2022.2.5

EDN: HERMSZ

АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ И ПРИЧИН СМЕРТИ В СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ ПО МАТЕРИАЛАМ БЮРО СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ© Андрейкин А.Б.^{1,2}, Ануфриев А.Г.¹¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²Смоленское областное бюро судебно-медицинской экспертизы, Россия, 214018, Смоленск, пр-т Гагарина, 12/1*Резюме*

Цель. Исследование и оперативный анализ причин смерти и показателей смертности в Смоленской области по данным ОГБУЗ «Смоленское областное бюро судебно-медицинской экспертизы» за период 2006-2021 гг. для расширения мероприятий региональной программы развития здравоохранения.

Методика. Использовались статистический и сравнительно-аналитический методы исследования годовых отчетов формы №42 «Отчет врача-судебно-медицинского эксперта, бюро судебно-медицинской экспертизы», утвержденной действующим Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22 октября 2001 г. №385 «Об утверждении отраслевой статистической отчетности», за период 2006-2021 гг. Исследование указанных документов осуществлялось путем их изучения, сопоставления, системного анализа и оценки содержащихся в них сведений.

Результаты. Представлена динамика и структура насильственной и ненасильственной смерти в Смоленской области за период 2006-2021 гг. Рассмотрены основные причины насильственной смерти, составляющие класс внешних причин смерти в номенклатуре МКБ-10, изменения их вклада и соотношений на 2021 г.

Заключение. Выделены ключевые параметры для прогнозирования и коррекции показателя объема работы судебно-медицинской службы в рамках государственного задания и приоритетных национальных проектов, предложена тематика дальнейших научных исследований в области организации судебно-медицинской службы региона. Выявленные тенденции, при учете региональных различий, могут быть экстраполированы и применены для сравнения с соседними регионами, близкими в демографическом и социокультурном отношении.

Ключевые слова: смертность, виды смерти, причины смерти, судебная медицина, Смоленская область

ANALYSIS OF THE STRUCTURE AND CAUSES OF VIOLENT DEATH IN THE SMOLENSK REGION ACCORDING TO THE MATERIALS OF THE BUREAU OF FORENSIC MEDICAL EXPERTISEAndreikin A.B.^{1,2}, Anufriev A.G.¹¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia²Smolensk regional bureau of forensic medical expertise, 12/1 Gagarin Ave., 214018, Smolensk, Russia*Abstract*

Objective. Research and operational analysis of the causes of death and mortality rates in the Smolensk region according to the «Smolensk regional bureau of forensic medical expertise» in the period from 2006 to 2021 to expand the activities of the regional health development program.

Methods. We use statistical and investigative-analytical research methods of annual report forms N42 «Report of a forensic expert, bureau of forensic medical expertise», investigative work by Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 22.10.2001 N385 «General statistical data on industry statistical reporting», for the period 2006-2021. The study of the presented documents was carried out by studying them, comparing and system analysis.

Results. Showed the dynamics and structure violent and non-violent deaths in the Smolensk region for the period 2006-2021. The main causes of violent death that make up the class of external causes of death in the ICD-10 nomenclature, changes in their contribution and ratios for 2021 are considered.

Conclusions. Identified the main parameters for predicting and correcting the rate of violent deaths in the state task and priority national projects context and the topics for further scientific research in the field of organization of the forensic medical expertise in the region are proposed. The revealed trends taking into account regional differences can be extrapolated and applied for comparison with neighboring regions that are similar in demographic and sociocultural terms.

Keywords: mortality, types of death, causes of death, forensic medicine, Smolensk region

Введение

Оперативное планирование является необходимой информационной и методологической основой для последующей разработки планов и программ развития здравоохранения. Изучение показателей смертности весьма актуально в этой связи, поскольку контроль эффективности национальных проектов «Здравоохранение» и «Демография», запланированных на 2019-2024 гг. и декларирующих в числе ключевых целей снижение смертности трудоспособного населения по основным группам причин смерти, проводится, в первую очередь, на основе учета целевых показателей – отдельно по субъектам, и Федерации в целом. Более того, показатель смертности от внешних причин ввиду своей значимости на ожидаемую продолжительность жизни выделен как отдельный индикатор достижения национальных целей развития Федерального проекта «Укрепление общественного здоровья» в структуре национального проекта «Демография».

Осуществление мониторинга федеральными органами исполнительной власти и субъектов показателей смертности для определения вопросов, требующих решения и мер, направленных на снижение смертности населения, определены Приказом Министерства здравоохранения РФ от 11 августа 2015 г. №550 «О создании Межведомственной комиссии по реализации мер, направленных на снижение смертности населения Российской Федерации» [9], план реализации которого на региональном уровне утвержден администрацией Смоленской области Постановлением №983 от 29 ноября 2013 г. «Об утверждении областной государственной программы «Развитие здравоохранения в Смоленской области» (с изменениями на 30 декабря 2021 г.)» [7].

Регистрация смертности в Федеральной службе государственной статистики (Росстат) проводится на основании статей 64-68 Федерального закона №143-ФЗ «Об актах гражданского состояния» от 15 ноября 1997 г., а правовым основанием для проведения вскрытий служит Федеральный закон №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г., статьи 62 и 67 которого определяют перечень обстоятельств, при которых вскрытие производится в обязательном порядке, а также устанавливают Порядок его проведения (Приказ МЗ РФ №354н «О порядке проведения патологоанатомических вскрытий» от 6 июня 2013 г. и Приказ Минздравсоцразвития РФ №346н «Об утверждении Порядка организации и производства судебно-медицинских экспертиз в государственных судебно-экспертных учреждениях Российской Федерации» от 12 мая 2010 г. [4, 5]).

Таким образом, законодательно установлен отдельный порядок регистрации насильственной и ненасильственной смерти в зависимости от зарегистрированных причин. Под насильственной смертью понимают смерть человека, наступившую в результате повреждающего воздействия на организм различных факторов окружающей среды, а под ненасильственной – смерть, наступающую в результате соматического, инфекционного заболевания, либо иного патологического состояния, напрямую не связанного с внешним воздействием [1]. В номенклатуре МКБ-10 насильственную смерть объединяет показатель внешних причин смерти, а ненасильственная имеет органно-локалистическую классификацию.

Методика

Использовались статистический, сравнительно-аналитический и графический методы исследования годовых отчетов формы №42 «Отчет врача-судебно-медицинского эксперта, бюро судебно-медицинской экспертизы», утвержденной действующим Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22 октября 2001 г. №385 «Об утверждении отраслевой статистической отчетности», за период 2006-2021 гг. по Смоленской области. По результатам изучения, сопоставления, системного анализа и оценки указанных документов, сформированы выборки обобщенных показателей абсолютного числа экспертиз и судебно-медицинских

исследований трупов по следующим рубрикам причин смерти: насильственная (по видам), ненасильственная (по системам органов). Анализ смертности детей в возрасте до 14 лет проведен отдельно. Выкопировка и обработка данных проводились в операционной среде MS Excel (стандартный пакет анализа «Описательная статистика»). Расчет интенсивных показателей для Смоленской области проводился на основе указанных отчетных форм, а сравнение и контроль результатов – по открытым данным Единой межведомственной информационно-статистической системы (ЕМИСС). Экстенсивные показатели представлены долевыми соотношениями, средние структурные показатели приведены в виде $M \pm m$. Оценка взаимосвязи показателей проводилась по критерию линейной корреляции Пирсона (статистическая достоверность оценивалась для $p < 0,001$).

Результаты исследования и их обсуждение

Смоленская область входит в состав Центрального федерального округа. Общая численность населения (на 01.01.2020 г.) по данным Росстата составляет 934,9 тыс. человек. Административным центром области является г. Смоленск с численностью населения 325,5 тыс. человек. Анализ демографической ситуации показал, что за последние три года численность населения сократилась на 14,5 тыс. человек (соответственно, 1,5%). По данным ОГБУЗ «СОБСМЭ» в период 2006-2021 гг. общее число зарегистрированных смертей от всех причин неуклонно снижалось. Так, если в 2006 г. этот показатель составил 4959, то в 2021 г. уже 4431, то есть, меньше на 11,9%, что согласуется с данными, опубликованными Росстатом.

При сопоставлении категорий смерти отмечается устойчивая тенденция к снижению доли насильственной смерти: если к началу обозначенного периода насильственная смертность превышала ненасильственную (2661 и 2298 случаев соответственно), то к 2021 г. это соотношение значительно изменилось (рис. 1):

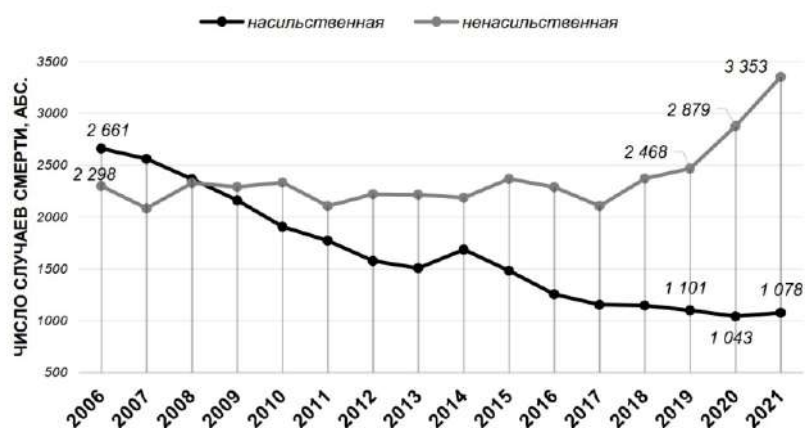


Рис. 1. Динамика и соотношение числа случаев насильственной и ненасильственной смерти, зарегистрированной в ОГБУЗ «СОБСМЭ» за период 2006-2021 гг.

Несмотря на прогрессивно возрастающий объем аутопсий по поводу ненасильственной смерти (на 45,9% в 2021 г. по сравнению с 2006 г.), структура не менялась. Так, в 2021 г. болезни системы кровообращения составили 72,2%, органов дыхания – 10,2%, органов пищеварения – 7,2%, нервной системы – 1,0%, новообразования, в том числе злокачественные – 6,5%, инфекционные заболевания – 2,9%. В 2021 г. преобладание ненасильственной смертности достигло максимума, а соотношение показателей ненасильственной смертности к насильственной оказалась более, чем трехкратным. Эта закономерность усилилась в последние годы в связи с введением моратория на проведение профилактических медицинских осмотров, диспансеризацию, а также показаний плановой медицинской помощи (Распоряжение Правительства РФ №710-р от 21 марта 2020 г.) [10].

Следует особо указать на то, что приводимые показатели ненасильственной смертности являются интегральными, поскольку в их формировании участвуют и патологоанатомическая, и судебно-медицинская службы. В то же время, только судебно-медицинская служба оценивает случаи смерти, наступившей скоропостижно, вне медицинской организации, когда квалифицированная медицинская помощь не оказывается. Кроме того, к специфическим чертам этой категории смертей, зарегистрированных в СОБСМЭ за период 2006-2021 гг., можно отнести значительную

долю случаев, когда при исследовании трупа обнаруживался этиловый алкоголь. Особенно часто – в случаях, когда в качестве основной причины регистрировались заболевания органов пищеварения – в 37,2% и кровообращения – 36,4%. Реже алкоголь обнаруживали в случаях смерти от заболеваний органов дыхания – 13,4%. Примечательно, что коэффициент корреляционной зависимости между числом ненасильственных смертей в указанных классах и случаев их сочетания с выявленным этиловым алкоголем составляет 0,45-0,55, что соответствует слабой силе связи этих показателей.

Насильственной смертности соответствует класс «Внешних причин заболеваемости и смертности», представленный блоками V01-Y98 Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра. Такой принцип регистрации данных используется, в частности, в Единой межведомственной информационно-статистической системе (ЕМИСС Росстата) [2]. Стандартизированный показатель смертности от внешних причин за 2020 г. для Смоленской области оказался одним из самых высоких среди соседей, уступая лишь Псковской области, и составил 1,12 на 1 000 человек постоянного населения (показатель для Брянской области – 1,11, Калужской – 1,08, Московской – 0,93, Тверской – 1,09, Псковской – 1,16) [6].

В судебно-медицинской классификации, с учетом удобства практического применения и потребностей органов предварительного расследования и здравоохранения, насильственная смерть включает следующие виды (рис. 2):



Рис. 2. Классификация видов насильственной смерти

На протяжении рассматриваемого периода, на фоне снижения абсолютного показателя, менялась структура насильственной смерти в Смоленской области, которая приведена на рис. 3:

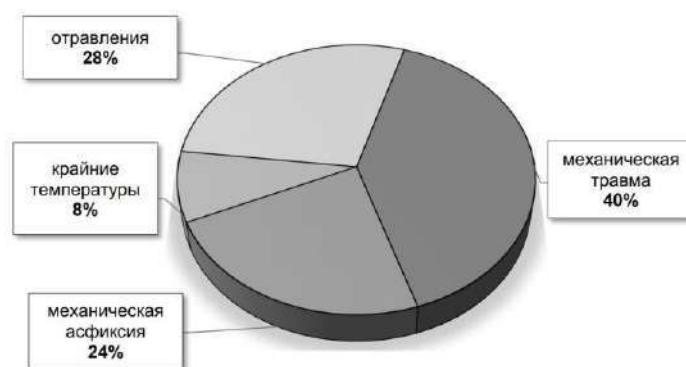


Рис. 3. Структура насильственной смерти в Смоленской области в 2021 г.

В структуре механической травмы в 2021 г. лидирующее положение занимает травма тупыми предметами – 46,8% и транспортная травма – 24,8%. При этом, соотношение абсолютных показателей этих видов травмы значительно изменилось: так, до 2010 г. оно оценивалось как 1:1, а с 2016 г. установилась тенденция превалирования травмы тупыми предметами над транспортной травмой. Абсолютное же число зарегистрированных смертей по причине этих видов травмы уменьшилось с 2006 г. более чем в 2,5 раза. Причиной этого является как улучшение общей криминогенной обстановки, так и реализации региональных мероприятий, направленных на совершенствование оказания медицинской помощи пострадавшим при дорожно-транспортных

происшествиях в рамках приоритетного национального проекта «Здоровье», действовавшего с 2008 г.

Стабильным на протяжении всего рассматриваемого периода остается вклад кататравмы – в среднем 68 ± 16 случаев в год, в 2021 г. – 12,7% в структуре механической травмы, электротравмы (11 ± 5 случаев в год, 2,8%) и травмы острыми орудиями (47 ± 12 случаев в год, 10,8%). Эти виды насильственной смерти, как правило, мало зависят от проводимых мероприятий. Огнестрельная травма представлена 3,9% в структуре механической травмы в 2021 г., и характеризуется устойчивой тенденцией к снижению. Взрывная травма является редкой причиной смерти, в минувшем году не встречалась.

Необходимо указать, что в значительной доле зарегистрированных случаев смерти в результате механической травмы был выявлен алкоголь: в среднем за весь рассматриваемый период – 46%. Структура механической асфиксии на 2021 г. включает: утопления – 20,9%, повешения – 49,0%, прочие виды асфиксии (обтурационная, аспирационная, компрессионная и др.) – 30,0%. Особое значение имеют регистрируемые случаи повешения, поскольку этот вид механической асфиксии наиболее часто сопряжен с самоубийством. Обращает внимание, что с 2015 г. величина этого показателя остается примерно на одном уровне – 132 ± 16 случаев в год, при этом в более чем половине случаев ($61,1 \pm 10,1$ %) обнаруживается этиловый алкоголь. Этот факт следует учитывать при планировании текущих и внедрения новых профилактических мероприятий.

На относительно постоянном уровне величина показателя числа смертей от утопления установилась с 2011 г. и составила в дальнейшем 61 ± 16 случаев в год. Алкоголь обнаружен в среднем в 74,3% случаев (69,8% в 2021 г.). Коэффициент линейной корреляции Пирсона между числом утоплений и случаев, когда был обнаружен алкоголь, составил 0,96, и соответствует прямой сильной, практически функциональной связи этих показателей. Своеобразный «рекорд» зарегистрирован в 2015 г. – 97,2%, то есть практически каждый случай утопления был сопряжен с приемом этилового алкоголя. Утопления – в значительной мере предотвратимая проблема общественного здравоохранения, которая, однако, редко бывает предметом глобальных стратегических усилий [8]. В связи с этим, перечень проводимых мероприятий в регионе (обучение потенциальных свидетелей утопления навыкам безопасного спасения и реанимации, обучение детей навыкам плавания и безопасного поведения на воде, установка ограждений, мероприятия, направленные на предупреждение купания в темное время суток и др.) следовало бы дополнить организацией мероприятий по предотвращению употребления алкоголя в местах, оборудованных для купания.

Смерть от действия крайних температур встречается нечасто, и в общей структуре насильственной смертности составляет от 6,1% и до 9,7%. В 2021 г. структура этого вида смерти представлена следующим образом: действие низких температур окружающей среды – 84,4%, действие высоких температур (ожоги) – 15,6%. В среднем, за весь период смерть от действия низких температур встречается чаще в 2-5 раз. Коэффициент линейной корреляции Пирсона между числом смертей от действия высоких температур и выявленных среди них случаев обнаружения алкоголя – 0,53, в то время как для смерти от действия низких температур – 0,99. «Холодовая смерть» сопровождалась алкогольной интоксикацией в 68,0% случаев, в то время как смертельная ожоговая травма лишь в 18,6%.

Число зарегистрированных смертей от отравлений снижалось на протяжении всего периода 2006-2021 гг., и на относительно постоянном уровне (310 ± 10 случаев в год) установилась в минувшую пятилетку – 2017-2021 гг. Наибольший вклад в смертность в 2021 г. по-прежнему вносят отравления этиловым спиртом (53% в структуре отравлений), угарным газом (21%) и наркотическими веществами (11%). Среди последних ведущая роль принадлежит наркотическим алкалоидам из группы опиатов. Причем, если до 2015 г. отравления наркотическими веществами были представлены почти исключительно отравлениями опиатами, то с 2016 г. впервые регистрировались и отравления каннабиноидами. Возросла роль наркотических веществ из группы «прочих», в том числе и так называемых «дизайнерских наркотиков», близких по химическому строению природным аналогам, но не воспроизводящих полностью их структуры.

Смертельные отравления оказались сопряжены с алкогольной интоксикацией. При отравлении угарным газом (в гаражах при плохой вентиляции, в домашних условиях при утечке природного газа, в условиях недостаточного воздухообмена и др.) этиловый спирт обнаружен в 71% случаев, что позволяет выделить употребление алкоголя как несомненный фактор риска при эксплуатации газоиспользующего оборудования, топливных генераторов, плит, печей. Отравлению лекарственными веществами также нередко сопутствовало обнаружение этилового спирта. Особенно часто фатальным оказывался совместный прием с алкоголем нейролептиков и снотворных препаратов – 61% и 36% случаев. Алкоголь также выявлен в половине случаев всех

наркотических отравлений, в 39% случаев отравлений органическими растворителями и техническими жидкостями, в 32% случаев отравлений кислотами и щелочами [3, 11].

Как можно убедиться, этиловый спирт является частым «спутником» практически всех причин насильственной смерти и может претендовать на роль кондиционального, а подчас и облигатного, фактора наступления скоропостижной смерти. Относительная редкость случаев смерти детей в возрасте до 14 лет не позволяет получить статистически достоверную динамику этого показателя даже в пределах всего Центрального федерального округа. На рис. 4 представлена комбинированная кумулятивная структура показателя за обозначенный период:

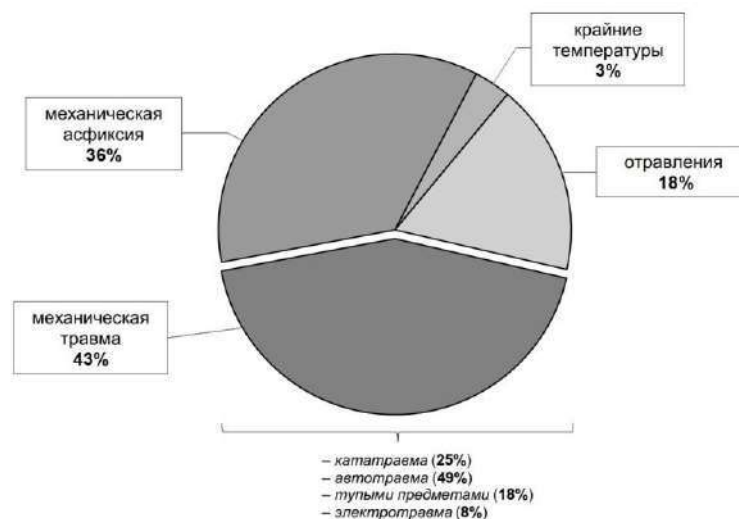


Рис. 4. Структура насильственной смерти детского населения в возрасте до 14 лет в Смоленской области за период 2006-2021 гг.

Виды причин насильственной смерти оказались весьма мономорфны. Так, отравления представлены почти исключительно угарным газом (исключение составляют лишь редкие случаи, когда токсикант установить не удалось, а также единственный случай отравления каннабиноидами), в структуре механических асфиксий доминируют утопления, а среди смертей в результате действия крайних температур зарегистрированы только единичные случаи летальной травмы: наиболее значимы автомобильная травма – практически половина всех случаев в этой группе, и падения с большой высоты. Случаи смерти в результате действия тупых твердых предметов и электротравма имели место лишь в начале рассматриваемого периода (до 2011-2012 гг.). Единичные случаи смерти в результате взрывной травмы и действия огнестрельного оружия встречались в 2006 и 2012 гг.

Выводы

1. Изменение смертности в Смоленской области за период 2006-2021 гг. обусловлено постоянным увеличением числа ненасильственных смертей и сокращением случаев наступления смерти в результате воздействия внешних факторов. В структуре ненасильственной смерти продолжают преобладать заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной системы.
2. Среди внешних факторов доминируют травмы тупыми твердыми предметами, падения с высоты, отравления алкоголем, угарным газом, повешения и утопления. Для детского населения в возрасте до 14 лет преобладают утопления, автотравмы, отравления угарным газом. Сопутствующим фактором в наступлении большинства смертей является наличие этилового алкоголя.

Литература (references)

1. Авдеев М.И. Судебно-медицинская экспертиза трупа. – М.: Медицина, 1976. – 677 с. [Avdeev M.I. *Sudebno-meditsinskaja jekspertiza trupa*. Forensic medical examination of a corpse. – Moscow: Medicine, 1976. – 677 p. (in Russian)]

2. Вишневецкий А.Г. Смертность от внешних причин в России с середины XX века. – М.: Издательский дом Высшей школы экономики, 2017. – 448 с. [Vishnevskij A.G. *Smertnost' ot vneshnih prichin v Rossii s serediny XX veka*. Mortality from External Causes in Russia since the mid-20th Century. – Moscow: HSE Publishing House, 2017. – 448 p. (in Russian)]
3. Войцех В.Ф. Суицидология. – М.: Миклош, 2007. – 280 с. [Vojcch V.F. *Suicidologija*. Suicidology. – Moscow: Miklosh, 2007. – 280 p. (in Russian)]
4. Медик В.А., Токмачев М.С., Фишман Б.Б. Статистика в медицине и биологии: Руководство в 2-х томах / Под ред. Ю.М. Комарова. – М.: Медицина, 2001. – 764 с. [Medik V.A., Tokmachev M.S., Fishman B.B. *Statistika v medicine i biologii: Rukovodstvo v 2-h tomah*. Statistics in Medicine and Biology: A Guide in 2 vol. – Moscow: Medicine, 2001. – 764 p. (in Russian)]
5. МКБ-10. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: Десятый пересмотр. Т.2: Сборник инструкций. – М.: Медицина, 1995. – 178 с. [МКБ-10. *Mezhdunarodnaja statisticheskaja klassifikacija boleznej i problem, svjazannyh so zdorov'em: Desjatyj peresmotr. T.2: Sbornik instrukcij*. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: The tenth revision. V.2: Instruction Manual. – Moscow: Medicine, 1995. – 178 p. (in Russian)]
6. Об утверждении Методики расчета закрепленного за Росстатом показателя национального проекта «Здравоохранение»: Приказ Федеральной службы государственной статистики (Росстат) от 23 марта 2021 г. №157 [Электронный ресурс] // Федеральная служба государственной статистики. – 21.03.2022. URL: <https://gks.ru/metod/2021nazp/met040003.pdf> [Federal'naja sluzhba gosudarstvennoj statistiki. Federal State Statistics Service. 21.03.2022. URL: <https://gks.ru/metod/2021nazp/met040003.pdf> (in Russian)]
7. Постановление администрации Смоленской области от 29 ноября 2013 г. №983 «Об утверждении областной государственной программы «Развитие здравоохранения в Смоленской области» (с изменениями на 30 декабря 2021 г.)» // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – 21.03.2022. URL: <https://docs.cntd.ru/document/430641044> [Jelektronnyj fond pravovyh i normativno-tehnicheskikh dokumentov. Electronic fund of legal and normative-technical documents. 21.03.2022. URL: <https://docs.cntd.ru/document/430641044> (in Russian)]
8. Предупреждение случаев утопления: практическое руководство / ВОЗ. – Женева, Швейцария, 2017. – 113 с. [Preduprezhdenie sluchaev utopenija: prakticheskoe rukovodstvo. Preventing drowning: an implementation guide / WHO. – Geneva, Switzerland, 2017. – 113 p. (in Russian)]
9. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 11 августа 2015 г. №550 «О создании Межведомственной комиссии по реализации мер, направленных на снижение смертности населения Российской Федерации» // Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 21.03.2022. URL: <https://minzdrav.gov.ru/special/documents/9367-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rf-ot-11-avgusta-2015-g-550-o-sozdanii-mezhvedomstvennoj-komissii-po-realizatsii-mer-napravlennyh-na-snizhenie-smertnosti-naseleniya-rossijskoj-federatsii> [Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. Ministry of Health of the Russian Federation. 21.03.2022. URL: <https://minzdrav.gov.ru/special/documents/9367-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rf-ot-11-avgusta-2015-g-550-o-sozdanii-mezhvedomstvennoj-komissii-po-realizatsii-mer-napravlennyh-na-snizhenie-smertnosti-naseleniya-rossijskoj-federatsii> (in Russian)]
10. Распоряжение Правительства РФ от 21 марта 2020 г. №710-п // Официальный интернет-портал правовой информации: Правовые акты Правительства Российской Федерации. – 21.03.2022. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202003230002?index=0&rangeSize=1> [Oficial'nyj internet-portal pravovoj informacii: Pravovye akty Pravitel'stva Rossijskoj Federacii. Official Internet portal of legal information: Legislative Acts of the Russian Federation. 21.03.2022. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202003230002?index=0&rangeSize=1> (in Russian)]
11. Юрьева Л.Н. Клиническая суицидология. – Днепропетровск: Пороги, 2006. – 472 с. [Jur'eva L.N. *Klinicheskaja suicidologija*. Clinical Suicidology. – Dnepropetrovsk: Porogi, 2006. – 472 p. (in Russian)]

Информация об авторах

Андрейкин Александр Борисович – кандидат медицинских наук., доцент кафедры судебной медицины и права ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-судебно-медицинский эксперт высшей квалификационной категории ОБГУЗ «Смоленское областное бюро судебно-медицинской экспертизы». E-mail: andreikin.smolensk@yandex.ru

Ануфриев Александр Григорьевич – ординатор кафедры Судебной медицины и права ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: os.xhlang@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ОБЗОРЫ

УДК 612.345:[611.37.018.1:577.175.722]-053.8

3.3.1 Анатомия человека

DOI: 10.37903/vsgma.2022.2.6 EDN: НРМКНТ

ИСТОЧНИКИ МОРФОГЕНЕЗА ИНСУЛИН-ПРОДУЦИРУЮЩИХ КЛЕТОК В ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ ВЗРОСЛОГО ОРГАНИЗМА© **Можейко Л.А.***Гродненский государственный медицинский университет, Респ. Беларусь, 230009, Гродно, ул. Горького, 80**Резюме*

Цель. Анализ результатов научных исследований об образовании инсулин-продуцирующих клеток из эндогенных панкреатических клеток взрослого организма.

Методика. Обзор выполнен в базах данных PubMed, Scopus, eLibrary с помощью поиска литературных источников по этой тематике. Из отобранных публикаций для анализа использованы наиболее значимые публикации последних лет.

Результаты. Показано, что источники морфогенеза В-клеток островков поджелудочной железы во взрослом организме ограничены. Рассмотрены возможные пути их образования из эндогенных клеток органа. Детализированы особенности генеза инсулин-продуцирующих клеток из эндокринных и не эндокринных панкреатических клеток.

Заключение. При определенных условиях увеличение количества инсулин-продуцирующих клеток в дефинитивном органе возможно путем пролиферации функционирующих В-клеток, прямой дифференцировки панкреатических прогениторных клеток или способом репрограммирования зрелых клеток поджелудочной железы.

Ключевые слова: поджелудочная железа, регенерация, В-клетки, протоковые клетки, дифференцировка

SOURCES OF MORPHOGENESIS OF INSULIN-PRODUCING CELLS IN THE PANCREAS OF AN ADULT ORGANISM

Mozheyko L.A.

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

Objective. The aim is to analyze the results of scientific research on the formation of insulin-producing cells from endogenous pancreatic cells of an adult organism.

Method. The review was carried out in the PubMed, Scopus, eLibrary databases by searching for literary sources on this topic. Of the selected publications, the most significant publications of recent years were used for analysis.

Results. It has been shown that the sources of morphogenesis of pancreatic islet B cells in the adult body are limited. Possible ways of their formation from endogenous organ cells are considered. The features of the genesis of insulin-producing cells from endocrine and non-endocrine pancreatic cells are detailed.

Conclusion. Under certain conditions, an increase in the number of insulin-producing cells in a definitive organ is possible by proliferation of functioning B cells, direct differentiation of pancreatic progenitor cells, or by reprogramming mature pancreatic cells.

Keywords: pancreas, regeneration, B cells, ductal cells, differentiation

Введение

Рост заболеваемости сахарным диабетом в большинстве стран мира требует разработки более эффективных методов лечения. Для достижения этой цели ведутся многолетние масштабные научные исследования по нескольким направлениям. В последние два десятилетия достигнуты значительные успехи в направлении использования различных технологий для получения инсулин-продуцирующих клеток, способных заменить погибшие эндокринные клетки. В числе

источников генерации инсулин-продуцирующих клеток рассматриваются: эмбриональные стволовые клетки; стволовые клетки взрослого организма; дифференцированные клетки зрелых тканей, трансдифференцированные в инсулин-продуцирующие клетки [21, 41]. Для эффективной трансплантации человеку эндокринные клетки должны быть получены в достаточном количестве, обладать функциональной зрелостью, выживаемостью и безопасностью для реципиента. Достичь этого чрезвычайно трудно. Несмотря на разработку множества протоколов для получения инсулин-продуцирующих клеток, проблема их трансплантации человеку требует дальнейшего усовершенствования методик. Параллельно развиваются альтернативные направления. Глубоко изучаются вопросы пролиферации, регенерации и поддержания массы В-клеток в собственной поджелудочной железе взрослого организма [2, 4]. Выявление источников образования новых В-клеток и сигналов, регулирующих этот процесс в самом органе, представляет исключительные перспективы для понимания патогенеза и возможностей лечения сахарного диабета.

Цель настоящего обзора – анализ результатов научных исследований, посвященных изучению проблемы образования инсулин-продуцирующих клеток из эндогенных панкреатических клеток взрослого организма.

Методика

Обзор выполнен в базах данных PubMed, Scopus, eLibrary с помощью поиска литературных источников по этой тематике. Из отобранных публикаций для анализа использованы наиболее значимые публикации последних лет.

Пролиферация В-клеток в эндокринных островках поджелудочной железы взрослого организма

Считается, что источником образования В-клеток поджелудочной железы в эмбриональном периоде развития являются прогениторные клетки. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют, что количество В-клеток поджелудочной железы как в физиологических, так и патологических состояниях организма может увеличиваться и во взрослом организме, однако мнения об источниках их образования противоречивы [9, 15]. Неоспоримым доказательством способности В-клеток к самообновлению и компенсаторному росту в дефинитивном органе является гиперплазия островков в условиях беременности, ожирения и инсулинорезистентности [9, 32]. Масса В-клеток в островках беременных мышей увеличивается в 3-5 раз [19]. Аналогичное увеличение количества В-клеток получено в пробах поджелудочной железы при аутопсии у беременных или тучных людей [32]. Предполагается, что инсулин и глюкоза, повышенные при ожирении или состояниях резистентности к инсулину, могут непосредственно стимулировать пролиферацию В-клеток [35]. Убедительно показана зависимость скорости увеличения количества В-клеток от возраста: довольно высокая в эмбриональный и ранний постэмбриональный период, она в последующем быстро снижается. Так, скорость пролиферации В-клеток у грызунов (мыши, крысы) в одномесечном возрасте приблизительно 4% ежедневно, а в семимесечном возрасте – 0,5% ежедневно [28]. Отмечается, что у человека, наблюдаемое в неонатальном периоде увеличение массы В-клеток путем репликации, исчезает к двухлетнему возрасту [22]. В физиологических условиях у взрослых людей пролиферация В-клеток наблюдается редко. Механизмы их регенерации пока не выяснены [22, 41]. Экспериментальное изучение процессов регенерации В-клеток поджелудочной железы базируется на следующих моделях: частичное удаление поджелудочной железы или целлофановое обертывание; перевязка панкреатических протоков; удаление (деструкция) В-клеток токсическими средствами (аллоксаном, стрептозотоцином); дисфункция В-клеток с помощью генетических манипуляций [16, 39]. Обсуждаются следующие пути восстановления количества В-клеток: образование новых клеток в результате пролиферации имеющихся дифференцированных В-клеток островков поджелудочной железы; образование инсулин-продуцирующих клеток из эпителия выводных протоков путем дифференцировки стволовых/прогениторных клеток; трансдифференцировка островковых, дуктальных, ацинарных и других клеток в инсулин-продуцирующие клетки [21, 25, 41].

В серии экспериментальных работ на грызунах с использованием метода отслеживания клеточных поколений не удалось выявить прогениторные популяции В-клеток. Это позволило ряду авторов сделать заключение, что главным механизмом увеличения количества В-клеток в постнатальном периоде и поддержания гомеостаза островков в физиологических условиях является пролиферация уже имеющихся дифференцированных инсулиноцитов [9, 27]. Некоторые исследователи убеждены, что этот механизм лежит также в основе образования В-клеток во время беременности (т.е. при функциональном напряжении железы), состояниях инсулинорезистентности (для компенсации нечувствительности к инсулину) и после различных

патологических воздействий, требующих воспроизводства В-клеток (частичной панкреатэктомии и специфических манипуляций, повреждающих эндокринные клетки) [7, 19]. Значительно меньше данных о регенерации В-клеток поджелудочной железы у взрослого человека [22]. Происходит ли она подобным способом, установить сложно. При интерпретации данных следует учитывать, что между островками человека и грызунов имеются функциональные и анатомические различия. Выявлены отличительные признаки распределения эндокринных клеток в островке, их васкуляризации, иннервации, экспрессии некоторых факторов и транспортеров глюкозы [1]. Несмотря на высокую метаболическую активность, островковые эндокринные клетки являются исключительно долгоживущими в нормальных условиях [14]. У функционально зрелых клеток пролиферативная способность низкая [22, 41]. Очень незначительный пул В-клеток вступает в митотический цикл и заканчивает его. Значимое увеличение количества В-клеток и формирование островков у человека завершается в раннем постнатальном периоде, оставаясь практически неизменным в течение жизни. Нормальное возобновление В-клеток у взрослого человека на несколько порядков ниже, чем у мышей [14]. Значительная пролиферация и рост массы В-клеток, наблюдаемые у грызунов во время беременности, ожирения и состояниях резистентности к инсулину, ограничены в большинстве случаев у взрослых людей [7, 32]. В патологических условиях при удалении даже 90% поджелудочной железы у грызунов, оставшиеся 10 % обеспечивают гомеостаз глюкозы, указывая на наличие больших резервов для восстановления эндокринных клеток [23]. Напротив, клинические наблюдения у человека свидетельствуют о развитии инсулин-зависимого сахарного диабета при резекции уже 50-60% поджелудочной железы. Подчеркивается, что островки человека и грызунов адаптируются к стрессовым факторам разными путями [7].

Изучение возможностей стимуляции деления уже имеющихся зрелых В-клеток поджелудочной железы имеет огромное значение для решения проблемы восполнения их недостатка при заболеваниях поджелудочной железы. Восстановить количество функционально активных клеток, необходимое для продукции достаточного количества инсулина, можно увеличив количество вновь образованных В-клеток или уменьшив скорость их апоптоза. Один из способов выполнения этой задачи – использование биологически активных субстанций, особенно ростовых факторов дифференцировки, которые регулируют клеточный цикл, апоптоз, воспаление и восстановление. Установлено, что ряд ростовых факторов и митогенных агентов (глюкагон-подобный пептид, инсулин-подобные ростовые факторы, фактор роста тромбоцитарного происхождения, эпидермальные ростовые факторы и др.) увеличивают репликацию В-клеток у экспериментальных животных как в условиях *in vitro*, так и *in vivo* [23, 27]. Прилагается много усилий, чтобы идентифицировать компоненты, которые могут стимулировать пролиферацию В-клеток. Высокопроизводительный скрининг более чем 850 соединений привел к идентификации ряда молекул, способных стимулировать размножение В-клеток у грызунов [3]. В их числе ингибиторы аденозин-киназы, интраперитонеальные инъекции которых способствовали восстановлению В-клеток в течение 24 часов. Известно накопление с возрастом циклических киназ p16INK4a и p18INK4c. Активируясь TGF- β сигналами, они ингибируют клеточный цикл и лимитируют пролиферацию. Показано, что различные химические ингибиторы TGF- β сигналов репрессируют locus этих циклических киназ и увеличивают В-репликацию [17]. В качестве регулятора клеточного цикла изучалась также роль с-Мус. На моделях трансгенных мышей установлено, что увеличенная активность с-Мус приводит к генерации значительного пула В-клеток, вступающих в клеточный цикл. Однако при этом их функциональная способность снижается. Расширенный транскриптомный анализ показал увеличение транскриптом незрелых пролиферирующих клеток и уменьшение транскриптом зрелого В-клеточного фенотипа [30]. Генетическое удаление с-Мус у экспериментальных животных уменьшает вдвое пул пролиферирующих клеток в процессе постнатального развития, что подтверждает важность этого белка для размножения В-клеток. Однако В-клетки человека более устойчивы к пролиферативным стимулам [37]. Предстоит выяснить какие ключевые сигналы управляют повторным вступлением В-клеток в клеточный цикл у человека. Химический скрининг с целью выявления реагентов, способных при взаимодействии с аппаратом клеточного цикла стимулировать пролиферацию В-клеток показал, что применение ингибиторов тирозин-фосфор-регулируемых киназ (DYRK1A и GSK38) в качестве реагентов стимулирует репликацию культивируемых В-клеток человека *in vitro* и трансплантируемых *in vivo* [33]. Необходимы дальнейшие исследования с целью решения вопросов, связанных со специфичностью их воздействия на эндокринные клетки островков и безопасностью применения. Успешная попытка деления В-клеток взрослого человека *in vitro* удалось под влиянием индуцирующих факторов дифференцировки – активина, бетацеллюлина, эксендина-4 [29]. После 7 дней культивирования в этой среде количество В-клеток удваивалось. При этом вначале наблюдалась дифференцировка зрелых В-клеток в фенотип менее зрелых В-клеток, которые пролиферировали. Однако функциональная активность реплицированных вновь образованных В-клеток была ниже, чем у первоначальных.

Альтернативные источники генеза инсулин-продуцирующих клеток в поджелудочной железе взрослого организма

Результаты изучения динамики образования эндокринной ткани поджелудочной железы в процессе раннего онтогенеза или регенерации в ответ на повреждение ее по мнению большинства исследователей указывают на то, что обновление эндокринных островков нельзя объяснить только пролиферацией имеющихся В-инсулиноцитов. Поскольку убедительных доказательств наличия в поджелудочной железе взрослого организма недифференцированных стволовых клеток для пополнения дифференцированных эндокриноцитов нет, предполагается, что их регенерация может быть возможна за счёт мультипотентных или унипотентных факультативных прогениторов [2]. Факультативные прогениторы являются дифференцированными клетками, ответственными за выполнение своих функций, но имеющими способность к дедифференцировке, пролиферации и редифференцировке в другой тип клеток для восстановления ткани после повреждения [2]. Вопрос о наличии в поджелудочной железе клеток-предшественников, потенциально способных восстановить эндокринные островки, обсуждается давно. Такие клетки описаны среди эндокринных клеток островков, эпителия протоков и ацинусов и клеток мезенхимального происхождения. Они вовлекаются в процесс регенерации при чрезмерном повреждении В-клеток, когда других механизмов для компенсации их потери недостаточно [18]. Пластичность дифференцированных панкреатических клеток позволяет им служить в качестве факультативных предшественников в отсутствие настоящих стволовых клеток [28].

Известно, что в островках соотношение различных типов клеток при нормальном гомеостазе стабильно. Однако в чрезвычайных условиях при потере В-клеток может запускаться процесс превращения А- и Д-клеток островков в В-клетки [11, 36]. В экспериментальных моделях грызунов при абляции 99% В-клеток дифтерийным токсином обнаружено медленное (в течение нескольких месяцев), но достоверное восстановление количества В-клеток за счёт превращения А- или Д-клеток в новые инсулин-продуцирующие клетки [11, 36]. В другой модели изучалась регенерация островков *in vivo* после частичного лигирования протока поджелудочной железы и абляции В-клеток аллоксаном [12]. Авторы показали, что неогенез В-клеток происходит не прямо из А-клеток, а через промежуточную стадию. Через одну неделю от начала эксперимента вновь образованные клетки экспрессировали маркеры и А-, и В-клеток и секретировали оба гормона – инсулин и глюкагон. Однако спустя две недели секреция глюкагона падала, и клетки напоминали В-клеточный фенотип с высокой экспрессией MAFA [12]. Предполагают, что А-клетки являются оптимальным вариантом для трансдифференцировки в В-клетки благодаря следующему: имеют близкое происхождение и локализацию; при диабете 1 и 2 типа сохраняется достаточное количество А-клеток, что дает возможность их репрограммирования *in situ*; потеря даже большого количества А-клеток не оказывает значительного физиологического эффекта; А-клетки явно коммитированы с дифференцировкой В-клеток, так как при определенных условиях продуцируют инсулин и экспрессируют маркеры взрослых В-клеток [20].

Установлено, что конверсию А-клеток в В-клетки можно регулировать с помощью механизмов генетического программирования, используя репрессию генов А-клеток и активацию генов В-клеток. Выявлено, что γ -аминомасляная кислота (GABA) может служить в качестве потенциального посредника для передачи сигналов при репрограммировании. Долговременное воздействия GABA на мышечные приводит к увеличению количества В-клеток [8]. Предложены ряд протоколов для генерации В-клеток из А-клеток *in vitro* под влиянием различных факторов, репрессирующих сигнальные гены А-клеток или активирующие сигнальные гены В-клеток [10].

Возможно ли превращение одного типа эндокринных клеток в другой у человека, остается под вопросом. Попытки репрограммировать эндокринные клетки человека оказались менее успешными. Имеются единичные исследования, которые подтверждают, что А-клетки в островках человека могут быть репрограммированы в В-клетки [38]. Изменения в соотношении А- и В-клеток указывают на некоторую степень конверсии, однако прямые доказательства отсутствуют.

На таких же классических моделях повреждения поджелудочной железы с помощью частичного лигирования панкреатического протока, частичной панкреатэктомии или разрушения В-клеток дифтерийным токсином или стрептозотоцином изучалось участие дуктального эпителия в качестве источника регенерации В-клеток *in vivo*. При использовании метода частичного лигирования протоков наблюдаемое увеличение количества В-клеток у взрослых мышей Х. Ху с коллегами и А. Ihada с коллегами связывают с присутствием в дуктальном эпителии мультипотентных прогениторов островковых клеток, которые активируются и дифференцируются в нейрогенин3-положительные клетки (NGN³⁺) [24, 39]. Для установления источника новых В-клеток А. Ihada с коллегами использовали мечение угольной ангидразой II [24]. Удаление 90% поджелудочной железы показало, что в ответ на воздействие зрелые эпителиальные клетки протока могут быть дедифференцированы и становиться факультативными прогениторами, которые затем дифференцируются в двух направлениях – в эндокринный и экзокринный тип

клеток [26]. При этом дуктальные клетки теряют маркер их дифференцировки HNF6, а экспрессируют маркеры эмбрионального панкреатического эпителия – PDX1, TCF2, SOX9. Эти клетки дифференцируются в NGN³⁺ клетки. Дифференцировка и созревание NGN³⁺ прогениторных клеток приводит к росту поджелудочной железы с формированием MAFA⁺ инсулин⁺ клеток [26]. Результаты мечения генетических линий у взрослых мышей после абляции В-клеток дифтерийным токсином свидетельствуют, что В-клетки регенерируют из панкреатических протоковых клеток. При стрептозотоцин-индуцированном диабете у мышей новые В-клетки также формировались в результате дифференцировки олигопотентных предшественников протоков [34]. В недавнем исследовании наличие прогениторных клеток в дуктальном и железистом эпителии больших панкреатических протоков установлено в поджелудочной железе человека [31]. Для стимуляции клеток-предшественников использовался естественный фактор роста – костный морфогенетический белок (BMP-7), стимулирующее действие которого на прогениторно-подобные клетки было апробировано ранее в культуре человеческой неэндокринной панкреатической ткани. Показано, что прогениторные клетки дуктального и железистого эпителия характеризуются экспрессией PDX1, важного транскрипционного фактора, необходимого для развития В-клеток, и ALX-3 (активин-подобной киназы3) – ключевого медиатора активации BMP-пути, связанного с регенерацией многих тканей. Используя методику молекулярного фишинга, ученые смогли выборочно извлекать клетки не эндокринной панкреатической ткани человека, экспрессирующие PDX1 и ALK3, культивировать и доказать, что они пролиферируют в присутствии BMP-7, а затем дифференцируются во многие типы клеток, включая В-подобные клетки.

Исследования показали, что в определенных условиях экспрессия инсулина может быть индуцирована также в экзокринных железистых клетках – основном типе клеток поджелудочной железы. Использование генетических факторов в качестве регуляторов развития В-клеток усилило интерес к этим работам. Скрининг выявил, что комбинация трех онтогенетических факторов транскрипции PDX1, NGN3 и MAFA способствует у взрослых мышей эффективной трансформации экзокринных панкреатических клеток в В-подобные клетки [40]. Индуцированные В-подобные клетки сильно отличались от истинных эндогенных клеток размерами, формой и ультраструктурой, но могли секретировать инсулин. Установлено, что они приобретали долговременную стабильность и способность устранять экспериментально вызванный диабет. В аналогичных экспериментах на трансгенных мышах *in vivo* подтверждено, что экспрессия В-клеточных специфических транскрипционных факторов (MAFA, PDX1 и NGN3) имеет решающее значение при трансдифференцировке ацинарных клеток в В-клетки [13]. При развившемся воспалении авторы наблюдали метаплазию ацинарных клеток в фенотип дуктальных клеток и конверсию их во вновь образованные В-клетки с устранением симптомов диабета. В другом исследовании репрограммирование ацинарных клеток в инсулин экспрессирующие клетки у мышей со стрептозотоцин-вызванным диабетом было обусловлено влиянием цитокинов [6]. Вновь образованные В-подобные клетки были чувствительны к уровню глюкозы и восстанавливали нормогликемию. Эта конверсия зависела от экспрессии NGN3, который в свою очередь опосредовался сигналами Stat3. *In vitro*, в культуре ацинарных клеток, изолированных из поджелудочной железы взрослых крыс, также наблюдали неогенез В-подобных клеток под влиянием цитокинов, угнетающих Notch1 сигналы [5]. Предполагается, что при этом ацинарные клетки дифференцируются в клетки, экспрессирующие эндокринный прогениторный фактор транскрипции NGN3, и затем дифференцируются в В-подобные клетки. Однако вновь образованные В-клетки являются незрелыми. Они приобретают функциональную зрелость и фенотипически становятся похожими на зрелые В-клетки только при трансплантации их *in vivo* [5].

Заключение

Подытоживая результаты анализа литературных сведений можно заключить, что морфогенез В-клеток эндокринных островков поджелудочной железы во взрослом организме ограничен. При определенных условиях возможно увеличение образования инсулин-продуцирующих клеток за счет следующих источников: митотического деления зрелых функционирующих В-клеток, дифференцировки прогениторных клеток или перепрограммирования зрелых панкреатических клеток. Для использования эндогенных источников органа с целью восполнения В-клеток эндокринных островков взрослого человека при их утрате или значительной потере функции необходимы дальнейшие исследования.

Литература (references)

1. Можейко Л.А. Структурная гетерогенность эндокринных островков поджелудочной железы. Часть 1. Морфологические отличия островков человека и других видов // Гепатология и гастроэнтерология. – 2017. – №1. – С. 32-36 [Mozheyko, L.A. *Gepatologiya i gastroenterologiya*. Hepatology and Gastroenterology. – 2017. – T.1, N1. – P. 32-36. (in Russian)]
2. Afelik S., Rovira M. Pancreatic b-cell regeneration: Facultative or dedicated progenitors? // Molecular and Cellular Endocrinology. – 2017. – V. 445. – P. 85-94.
3. Annes J.P., Ryu J., Lam K. Adenosine kinase inhibition selectively promotes rodent and porcine islet β -cell replication // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2012. – V. 109. – P. 3915-3920.
4. Arutyunyan J., Fatkhudinov T.Kh., Makarov A.V. et al. Regenerative medicine of pancreatic islets // Word journal of gastroenterology. – 2020. – V.26, N22. – P. 2948-2966.
5. Baeyens L., Bonn e S., Bos T. Notch signaling as gatekeeper of rat acinar-to-b-cell conversion in vitro // Gastroenterology. – 2009. – V. 136, N5. – P. 1750-1760.
6. Baeyens L., Lemper M., Leuckx G. Transient cytokine treatment induces acinar cell reprogramming and regenerates functional beta cell mass in diabetic mice // Nature Biotechnology. – 2014. – V. 32, N1. – P. 76-83.
7. Banerjee R.R. Piecing together the puzzle of pancreatic islet adaptation in pregnancy // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2018. – V. 1411, N1. – P. 120-139.
8. Ben-Othman N., Vieira A., Courtney M. Long-term GABA administration induces α -cell-mediated β -like cell neogenesis // Cell. – 2017. – V. 168. – P. 73-85.
9. Bonner-Weir S., Li W.C., Ouziel-Yahalom L. et al. Beta-cell growth and regeneration: replication is only part of the story // Diabetes. – 2010. – V. 59. – P. 2340-2348.
10. Chakravarthy H., Gu X., Enge M. Converting adult pancreatic islet a cells into b cells by targeting both dnmt1 and arx. // Cell Metab. – 2017. – V. 25, N3. – P. 622-634.
11. Chera S., Baronnier D., Ghila L. Diabetes recovery by age-dependent conversion of pancreatic d-cells into insulin producers // Nature. – 2014. – V. 514, N7523. – P. 503-507.
12. Chung C.H., Hao E., Piran R. Pancreatic b-cell neogenesis by direct conversion from mature a-cells // Stem Cells. – 2010. – V. 28, N9. – P. 1630-1638.
13. Clayton H.W., Osipovich A.B., Stancill J.S. et al. Pancreatic inflammation redirects acinar to b-cell reprogramming // Cell Reports. – 2016. – V. 17, N8. – P. 2028-2041.
14. Cnop M., Jgoillo-Esteve M., Hugness S.J. Longevity of human islet alpha- and beta-cells // Diabetes Obesity Metab. – 2011. – V. 13, Supple1. – P. 39-46.
15. Corritore E., Lee Y.S., Sokal E.M. et al. B-cell replacement sources for type 1 diabetes: a focus on pancreatic ductal cells // Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism. – 2016. – V. 7, N4. – P. 182-199.
16. Damasceno D.C., Netto A.O., Iessi I.L., et al. Streptozotocin-induced diabetes models: pathophysiological mechanisms and fetal outcomes // Biomed Research International. – 2014. – V. 2014. – P. 1-11.
17. Dhawan S., Dirice E., Kulkarni R.N., et al. Inhibition of TGF- β signaling promotes human pancreatic b-cell replication // Diabetes. – 2016. – V. 65, N5. – P. 1208-1218.
18. Domínguez-Bendala J., Qadir M.M., Pastori R.L. Pancreatic progenitors: there and back again // Trends Endocrinology Metabolism. – 2019. – V. 30, N1. – P. 4-11.
19. Ernst S., Demirci C., Valle S. et al. A Mechanisms in the adaptation of maternal β -cells during pregnancy // Diabetes Management (London). – 2011. – V. 239-248.
20. Furuyama K., Chera S., van Gurp L. et al. Diabetes relief in mice by glucose-sensing insulin-secreting human α -cells // Nature. – 2019. – V. 567. – P. 43-48.
21. Ghani M.W., Ye Li., Yi Z. et al. Pancretic β -cell replacement: advances in protocols used for differentiation of pancreatic progenitors of β -like cells // Folia histochemical et cytobiologica. – 2019. – V. 57, N3. – P. 101-115.
22. Gregg B.E., Moore P.C., Demozay D. et al. Formation of a human b-cell population within pancreatic islets is set early in life // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2012. – V. 97, N 9. – P. 3197-3206.
23. Huang Y., Chang Y. Regulation of pancreatic islet beta-cell mass by growth factor and hormone signaling // Progress in Molecular Biology Translational Science. – 2014. – V. 121. – P. 321-349.
24. Inada A., Nienaber C., Katsuta H., et al. Carbonic anhydrase II-positive pancreatic cells are progenitors for both endocrine and exocrine pancreas after birth // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2008. – V. 105, N50. – P. 19915-19919.
25. Jebaraj J.C., Bhuvanawari B. Human pancreatic adult stem cells – is it a gleam of hope to patients with type 1 diabetes mellitus? // Biomedical et Pharmacology Journal. – 2020. – V. 13, N1. – P. 130-144.
26. Li W.C., Rukstalis J.M., Nishimura W. et al. Activation of pancreatic-duct-derived progenitor cells during pancreas regeneration in adult rats // Journal of Cell Science. – 2010. – V. 123. – P. 2792-2802.
27. Mezza T., Kulkarni R.N. The regulation of pre- and post-maturational plasticity of mammalian islet cell mass // Diabetologia. – 2014. – V. 57. – P. 1291-1303.
28. Pagliuca F.W., Melton D.A. How to make a functional β -cell // Development. – 2013. – V. 140. – P. 2472-2483.

29. Pagliuca F.W., Millman J.R., Gürtler M. et al. Generation of functional human pancreatic b-cells in vitro // Cell. – 2014. – V. 159, N2. – P. 428-439.
30. Puri S., Roy N., Russ H.A. et al. Replication confers b-cell immaturity // Nature Communications. – 2018. – V. 9, N1. – P. 485.
31. Qadir M.M., Álvarez-Cubela S., Klein D., et al. P2RY1/ ALK3-expressing cells within the adult human exocrine pancreas are BMP-7 expandable and exhibit progenitor-like characteristics // Cell Reports. – 2018. – V. 22, N9. – P. 2408-2420.
32. Saisho Y., Butter A., Manesso E. et al. β -cell mass and turnover in humans: effects of obesity and aging // Diabetes Care. – 2013. – V. 36. – P. 111-117.
33. Shen W., Taylor B., Jin Q. et al. Inhibition of DYRK1A and GSK3B induces human β -cell proliferation // Nature Communications. – 2015. – V. 6. – P. 8372.
34. Skurikhin E.G., Ermakova N.N., Khmelevskaya E.S. et al. Differentiation of pancreatic stem and progenitor b-cells into insulin secreting cells in mice with diabetes mellitus // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2014. – V. 156, N6. – P. 726-730.
35. Stamateris R.E., Sharma R.B., Kong Y. et al. Glucose induces mouse β -cell proliferation via IRS2, MTOR, and cyclin D2 but not the insulin receptor // Diabetes. – 2016. – V. 65. – P. 981-995.
36. Thorel F., Népoté V., Avril I. et al. Conversion of adult pancreatic alpha-cells to beta-cells after extreme beta-cell loss // Nature. – 2010. – V. 464, N 7292. – P. 1149-1154.
37. Wang P., Fiaschi-Taesch N.M., Vasavada R.C. et al. Diabetes mellitus - advances and challenges in human β -cell proliferation // Nature Reviews Endocrinology. – 2015. – V. 11. – P. 201-212.
38. Xiao X., Guo P., Shiota C. et al. Endogenous reprogramming of α cells into β cells, induced by viral gene therapy, reverses autoimmune diabetes // Cell Stem Cell. – 2018. – V. 22. – P. 78-90.
39. Xu X., Bonne S., Leu N. De. et al. Beta cells can be generated from endogenous progenitors in injured adult mouse pancreas // Cell. – 2008. – V. 132, N2. – P. 197-207.
40. Zhou Q., Brown J., Kanarek A., et al. In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to β -cells // Nature. – 2008. – V. 455. – P. 627-632.
41. Zhou Q., Melton D. Pancreas regeneration // Nature. – 2018. – V. 557, N7705. – P. 351-358.

Информация об авторах

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

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.036.8

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2022.2.7

EDN: HVGREH

ПРИМЕНЕНИЕ ГЕНО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ КОВИДНОЙ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2

© Колмыков Р.С., Сафоненков Е.М., Жаркова Л.П.

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

Цель. Изучить вопрос об эффективности применения основных групп генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) для в терапии тяжёлых и среднетяжёлых случаев коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

Методика. Авторы при выполнении научно-исследовательской работы проанализировали доступную литературу по эффективности ГИБП в лечении тяжелых и среднетяжелых форм коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

Результаты. Проанализирована эффективность ингибиторов ИЛ-6, ИЛ-1 и янус-киназ, используемых при лечении коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

Заключение. Актуальность проблемы основывается на растущем числе летальных исходов в случаях перехода болезни в более тяжёлые формы. Представленные группы препаратов (ингибиторы ИЛ-6, ИЛ-1 и янус-киназ) в ходе анализа многочисленных исследований показали различную степень активности в отношении патогенетических механизмов развития осложнений SARS-CoV-2. Комплексная оценка этих групп препаратов показала наибольшую эффективность ингибитора янус-киназ.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2, генно-инженерные биологические препараты, тоцилизумаб, канакинумаб, барицитиниб

THE USE OF GENETICALLY ENGINEERED BIOLOGICAL DRUGS FOR THERAPY WITH SARS-COV-2

Kalmykov R.S., Safonenkov E.M., Zharkova L.P.

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

Objective. To study the effectiveness of the use of the main groups of genetically engineered biological drugs (GIBP) for the treatment of severe and moderate cases of coronavirus infection SARS-CoV-2.

Methodology. The authors analyzed the available literature on the effectiveness of GIBP in the treatment of severe and moderate forms of coronavirus infection while performing research work SARS-CoV-2.

Results. The effectiveness of IL-6, IL-1 and janus kinase inhibitors used in the treatment of coronavirus infection was analyzed SARS-CoV-2.

Conclusion. The urgency of the problem is based on the growing number of deaths in cases of the transition of the disease to more severe forms. The presented groups of drugs (IL-6, IL-1 and janus kinase inhibitors) during the analysis of numerous studies showed a different degree of activity in relation to the pathogenetic mechanisms of complications SARS-CoV-2. A comprehensive assessment of these groups of drugs showed the greatest effectiveness of the janus kinase inhibitor.

Keywords: new coronavirus infection SARS-CoV-2, genetically engineered biological drugs, tocilizumab, kanakinumab, baricitinib

Введение

В течение последних двух лет особое распространение в мире получила новая коронавирусная инфекция (SARS-CoV-2). По данным ВОЗ на данный момент во всём мире зафиксировано более 400 миллионов случаев заражения SARS-CoV-2 и более 5,5 миллионов случаев летального

исхода. Данный уровень летальности обусловлен возникновением различного рода осложнений в процессе болезни. К ним относятся: острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), тяжёлые воспалительные поражения лёгких, ДВС-синдром, синдром полиорганной недостаточности (СПОН), синдром высвобождения цитокинов [6]. Перечисленные осложнения поставили перед врачами всего мира вопрос о возможности применения генно-инженерных биологических анти-цитокиновых препаратов для их предупреждения.

Методика

При выполнении научно-исследовательской работы проанализировали доступную литературу по эффективности ГИБП в лечении тяжелых и среднетяжелых форм коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

Результаты исследования и их обсуждение

Моноклональные антитела, блокирующие эффекты интерлейкина ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаба, олокизумаба), ИЛ-1 (канакинумаба, анакинры) и янус-киназ (тофацитиниба, барицитиниба), и обладающие противовоспалительной активностью относятся к перспективной группе лекарственных средств. Изучение данной группы препаратов рассматривается перспективным подходом в лечении в связи низкой эффективностью стандартной патогенетической терапии в лечении тяжёлых осложнений SARS-CoV-2 и в потребности поиска новых методик лечения данного заболевания [6, 9].

Механизм действия ингибиторов ИЛ-6 на примере тоцилизумаба (Актембра). Тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) из подкласса иммуноглобулинов IgG1. Тоцилизумаб связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6 (sIL-6R и mIL-6R). ИЛ-6 является многофункциональным цитокином, вырабатываемым различными типами клеток, и участвует в паракринной регуляции, системных физиологических и патологических процессах, таких как стимуляция секреции Ig, активация T-клеток, стимуляция выработки белков острой фазы в печени и стимуляция гемопоэза. ИЛ-6 вовлечен в патогенез различных заболеваний, в том числе воспалительных заболеваний, остеопороза и новообразований [1, 9]. При лечении COVID-19 предназначен для пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением: с острым респираторным дистресс-синдромом, синдромом цитокинового шторма [1].

Эффективность тоцилизумаба в терапии тяжёлых форм COVID-19. Отечественные исследования группой учёных, проведённого в медицинском университете им. Сеченова, показали, что применение тоцилизумаба у пациентов с COVID-19, при раннем или позднем введении, относительно ухудшения состояния больных не приводит к значительным изменениям клинической картины [5]. В то же время, в феврале 2021 года в зарубежном журнале *New England Journal of Medicine* (Rosas I. O. с соавт., 25 February, 2021) опубликовали данные о том, что введение тоцилизумаба не повлияло на состояние и смертность пациентов с тяжелой коронавирусной инфекцией в течение 28 дней [12]. Однако в том же месяце журнал *New England Journal of Medicine* опубликовал статью *The REMAP-CAP Investigators* (25 февраля 2021 г.), из которой следует, что введение препарата у пациентов в критическом состоянии привело к снижению смертности с 36% до 27% [10]. Согласно данным д.м.н., профессора кафедры пропедевтики внутренних болезней 6-й ГКБ Минска Э. Доценко и соавторами (2021 г.), показали положительную динамику применения тоцилизумаба, а именно снижение в течение суток с уровня СРБ, лимфопении, сильному повышению уровня ИЛ-6 (примерно в 10 раз), сатурация не изменялась. Из 63 больных, пневмония разрешалась в 42 случаях, 21 исход был летальным [2].

Основываясь на вышеизложенных научных исследованиях можно заключить, что однозначной эффективности тоцилизумаба в терапии тяжёлых случаев COVID-19 не наблюдается. Можно предположить, что эффективность данного препарата может в большей степени быть зависимой от сроков его введения. К сожалению, выявление оптимальных сроков введения тоцилизумаба на сегодняшний день не представляется возможным. Кроме того, выявлен высокий риск развития серьезных нежелательных явлений в виде повышения активности печеночных ферментов (29%), грибковых инфекций (29%), тромбоцитопении (14%) [6].

Механизм действия ингибиторов ИЛ-1 на примере канакиумаба (Иларис). Канакиумаб – полностью человеческое моноклональное антитело IgG1/каппа изотипа к ИЛ-1 β . Канакиумаб с высоким аффинитетом связывается с человеческим ИЛ-1 β , нейтрализуя таким образом его биологическое действие, блокируя взаимодействие ИЛ-1 β с его рецепторами, ИЛ-1 β -индуцированную активацию генов и продукцию медиаторов воспаления, таких как ИЛ-6 и ЦОГ-2. Согласно данным временных методических рекомендаций Министерства здравоохранения от 22.02.2022 г. (версия 15) по лечению новой коронавирусной инфекции следует, что назначение канакиумаба и других препаратов ингибиторов ИЛ-1 целесообразно для терапии среднетяжёлых и тяжёлых форм COVID-19 [1]. Так же, согласно протоколам лечения пациентов с COVID-19 Brigham and Women's Hospital у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 с подозрением на начинающийся цитокиновый шторм или цитокиновый шторм в активной фазе рекомендуется, по согласованию с ревматологами и специалистами по лечению инфекционных заболеваний, рассмотреть возможность использования блокаторов ИЛ-1. При этом более предпочтительны блокаторы ИЛ-1 с коротким периодом полувыведения (анакинра) [11]. Стоит отметить, что крупное клиническое исследование, проведённое компанией Novartis, не доказало целесообразность применения канакиумаба в терапии новой коронавирусной инфекции. Полученные результаты не смогли убедительно доказать снижение летальности у среднетяжёлых и тяжёлых пациентов с Covid-19. Так же, данный препарат не включён в руководство по лечению COVID-19 Национального института здоровья США [4]. Итак, несмотря на то, что канакиумаб внесён во временные клинические рекомендации по лечению COVID-19 Минздрава России [1], некоторые авторитетные исследования указывают на неэффективность применения данного препарата пациентам с тяжёлыми и среднетяжёлыми формами новой коронавирусной инфекции. В настоящее время продолжаются клинические исследования канакиумаба, и возможно, в будущем, будет доказана его эффективность в терапии тяжёлых форм COVID-19 [13].

Механизм действия ингибиторов янус-киназы рассмотрим на примере барицитиниба. Барицитиниб является селективным и обратимым ингибитором янус-киназы 1 и 2 (JAK1 и JAK2). В исследованиях показано, что барицитиниб ингибирует активность JAK1, JAK2, тирозинкиназы-2 и JAK3 со значениями IC50 5,9; 5,7; 53 и >400 нМ, соответственно. Янус-киназы (JAK) представляют собой ферменты, которые трансдуцируют внутриклеточные сигналы от клеточных рецепторов ряда цитокинов и факторов роста, участвующих в процессах гемопоэза, воспаления и иммунного ответа. В рамках внутриклеточного сигнального пути JAK фосфорилируют и активируют STAT (транспортеры сигнала и активаторы транскрипции), которые в свою очередь активируют экспрессию гена в клетке. Препарат модулирует эти сигнальные каскады реакций, частично ингибируя ферментативную активность JAK1 и JAK2, тем самым уменьшая фосфорилирование и активацию STAT [7].

Барицитиниб включен во временные методические рекомендации Министерства здравоохранения от 22.02.2022 г. (версия 15) по лечению новой коронавирусной инфекции. Назначение препарата обоснованно для назначения на амбулаторном этапе лечения в случае среднетяжёлого течения коронавирусной инфекции [1]. В рекомендациях ВОЗ отмечено назначение барицитиниба совместно с кортикостероидами у пациентов с тяжелой формой данного заболевания. ВОЗ указывает на положительное влияние на течение COVID-19 основанное на семи исследованиях с участием более четырёх тысяч пациентов с разными степенями тяжести коронавируса [3]. Стоит отметить, что на основании анализа результатов клинического применения барицитиниба в лечении COVID-19, проведенного в различных учреждениях здравоохранения РФ и опубликованного в статье А.И. Загребнева, Е.А. Барях, Е.И. Желнова и соавт, отмечена эффективность данного препарата у 86% больных коронавирусом. Положительные эффекты барицитиниба, описанные в представленных выше исследованиях, в терапии тяжёлых и среднетяжёлых форм коронавируса, вероятно, основываются на его потенциальном действии, направленном на ингибирование входа SARS-CoV-2 в клетки, и на его известных эффектах по снижению высвобождения цитокинов.

Заключение

В настоящее время в период пандемии ковидной инфекции нет этиотропной и патогенетической терапии, обладающей доказанной эффективностью и безопасностью при COVID-19. Клинические исследования препаратов проводились в «ускоренном темпе», с отклонениями от правил GCP. Препараты ингибиторов ИЛ-6, в частности тоцилизумаб, не показал однозначной эффективности в терапии тяжёлых и среднетяжёлых форм COVID-19. Их применение может быть обосновано только в случае выявления оптимальных сроков введения, что, как правило, невозможно в клинической практике. Препарат включен во временные рекомендации по лечению ковидной

инфекции (Китай, Италия, Испания, Греция, Швейцария, Ирландия, Польша, Турция, Израиль, и др.) Спорной является так же и эффективность ингибиторов ИЛ-1, таких как канакинумаб. Данный препарат хоть и внесён во временные рекомендации по лечению COVID-19, но многие исследования указывают на необходимость дальнейшего изучения его влияния на течение тяжёлых и среднетяжёлых случаев коронавирусной инфекции. Наибольший положительный эффект показали ингибиторы янус-киназ (барицитиниб). У большинства пациентов со среднетяжёлыми и тяжёлыми случаями коронавирусной инфекции при введении данного препарата наблюдалась положительная динамика течения заболевания, что может свидетельствовать об обоснованности его назначения исследуемым группам пациентов, в дополнение к основной патогенетической терапии.

Литература (references)

1. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 от 22 февраля 2022 г. [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 21.05.2022. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf [*Ministerstvo zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii. Ministry of Health of the Russian Federation. 21.05.2022. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf (in Russian)*]
2. Доценко Э.А., Шолкова М.В., Гуцалюк И.Я. и др. Цитокиновый шторм при коронавирусной инфекции COVID-19: опыт использования препарата тоцилизумаб // *Рецепт*. – 2021. – Т. 24(4). – С. 434-444. [Dotsenko E.A., Shelkova M.V., Gutsalyuk I.Ya. i dr. *Recept. Recipe*. – 2021. – V.24(4). – P. 434-444. (in Russian)]
3. Загребнева А.И., Барях Е.А., Желнова Е.И. и др. Барицитиниб в лечении пациентов с COVID-19: обзор международных данных и анализ результатов опыта клинического применения в российской популяции // *Антибиотики и химиотерапия*. – 2021. – Т.66., №1-2 – С. 47-56. [Zagrebneva A.I., Baryakh E.A., Zhelnova E.I. i dr. *Antibiotiki i himioterapiya. Antibiotics and chemotherapy*. – 2017. – V.66, N1-2. – P. 47-56. (in Russian)]
4. Исследование CAN-COVID у пациентов, госпитализированных с пневмонией, вызванной вирусом COVID-19, и синдромом высвобождения цитокинов: <https://www.novartis.ru/news/media-releases/%3C%3Cnovartis%3E%3E-predstavlyayet-obnovlennyye-dannyye-issledovaniya-can-covid-u#> .
5. Моисеев С.В., Авдеев С.Н., Тао Е.А. и др. Эффективность тоцилизумаба у пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ: ретроспективное когортное исследование *Клиническая фармакология и терапия*. – 2020. – Т.29, №4. – С. 17-25. [Danilov A.I., Zharkova L.P. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. Clinical pharmacology and therapy*. – 2017. – V.26(5). – P. 22-35. (in Russian)]
6. Носонов Е.Л. Коронавирусная болезнь – 2019 (COVID-19): значение ингибиторов ИЛ-6 // *Пульмонология*. – 2020. – Т.30(4). – С. 624-644. [Danilov A.I., Zharkova L.P. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. Clinical pharmacology and therapy*. – 2017. – V.26(5). – P. 22-35. (in Russian)]
7. Реестр лекарственных средств - Барицитиниб (Baricitinibum) - фармакодинамика: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/baricitinib-3869>
8. Реестр лекарственных средств России - Канакинумаб (Ilaris): <https://www.rlsnet.ru/drugs/ilaris-43252>.
9. Реестр лекарственных средств России - Тоцилизумаб (Tocilizumabum): <https://www.rlsnet.ru/active-substance/tocilizumab-2906>.
10. Anthony C.G., Paul R.M., Farah Al-Beidh et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 // *The New England Journal of Medicine*. – 2021. – V.384. – P. 1491-1502.
11. Brigham and Women's Hospital COVID-19 Clinical Guidelines. Therapeutics. Anti-IL-1 Agents (Anakinra, Canakinumab, Rilonacept). [cited 2021 Oct 19]: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/interleukin-1-inhibitors/>
12. Ivan O. Rosas M.D., Norbert B. et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 // *The New England Journal of Medicine*. – 2021. – V.384. – P. 1503-1516.
13. National Institutes of Health (USA). Recommendations for the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

Информация об авторах

Калмыков Роман Сергеевич – студент 6 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dexter676767@mail.ru

Сафоненков Егор Михайлович – студент 6 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: safonenkov96@bk.ru

Жаркова Людмила Павловна – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ludmila.jarkova@antibiotic.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.94-053.2

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2022.2.8

EDN: JJTKOI

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ K1. PNEUMONIA И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ© Яковлева Е.Е.^{1,2}, Белецкая Ю.А.¹, Яковлев А.В.¹, Шабанов П.Д.²¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2²Институт экспериментальной медицины, Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12*Резюме*

Цель. В связи со значительным распространением в последнее десятилетие инфекций, вызванных Gr(-) резистентной нозокомиальной флорой, осветить вопросы терапии септических форм клебсиеллезной внутрибольничной инфекции, в том числе у новорожденных детей и детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела (ОНМТ и ЭНМТ).

Методика. Сбор и анализ результатов современных научных исследований по данной проблеме.

Результаты. Резистентность нозокомиальных штаммов энтеробактерий к β-лактамам антибактериальным препаратам является одной из значимых проблем современности. Антибактериальная терапия септического процесса клебсиеллезной этиологии вызывает затруднения, особенно у недоношенных детей, и зачастую является терапией «off-label» (вне инструкции). Приведенные свидетельства проблемы антибиотикорезистентности дают основание обратить внимание на антибактериальные препараты из групп полимиксинов и производных фосфонової кислоты.

Заключение. Разработка новых направлений и методов лечения, а также эффективных схем антибактериальной терапии клебсиеллезной инфекции в условиях возрастающей резистентности K1. pneumoniae к большинству современных антибактериальных препаратов является актуальной задачей современной клинической фармакологии.

Ключевые слова: Klebsiella pneumoniae, антибактериальная резистентность, нозокомиальные инфекции, новорожденные, антибиотикотерапия

KL. PNEUMONIA ANTIBIOTIC RESISTANCE AND MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF NOSOCOMIAL INFECTIONS IN NEWBORNSYakovleva E.E.^{1,2}, Beletskaya Yu.A.¹, Yakovlev A.V.¹, Shabanov P.D.²¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya St., 194100, St. Petersburg, Russia²Institute of Experimental Medicine, 12, Acad. Pavlov St., 197376, St. Petersburg, Russia*Abstract*

Objective. Due to the significant spread in the last decade of infections caused by Gr(-) resistant nosocomial flora, to highlight the issues of therapy of septic forms of klebsiella nosocomial infections, including newborns and children with very low and extremely low body weight.

Methods. Collection and analysis of the results of modern scientific research on this problem.

Results. The resistance of nosocomial strains of enterobacteria to beta-lactam antibacterial drugs is one of the significant problems of our time. Antibacterial therapy of the klebsiella septic process causes difficulties, especially in premature infants, and is often an "off-label" therapy. The evidence of the problem of antibiotic resistance gives reason to pay attention to antibacterial drugs from the groups of polymyxins and phosphonic acid derivatives.

Conclusions. The development of new directions and methods of treatment, as well as effective schemes of antibacterial therapy of klebsiella infection in conditions of increasing resistance of K1. pneumoniae to most modern antibacterial drugs is an urgent task of modern clinical pharmacology.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*, antibiotic resistance, nosocomial infections, newborns, antibiotic therapy

Введение

Недоношенные новорожденные являются группой риска по развитию инфекционных осложнений и развитию сепсиса, что обусловлено морфофункциональной незрелостью, метаболическими нарушениями, гипоксией в антенатальном периоде, высокой частотой проведения инвазивных процедур в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Традиционно выделяют ранний и поздний неонатальный сепсис [7, 8, 11].

Считается, что ранний неонатальный сепсис (Early Onset Neonatal Sepsis, EONS) развивается в первые 72 часа после рождения вследствие трансплацентарного или восходящего инфицирования материнской условно-патогенной флорой. Среди факторов риска развития EONS на первом месте располагаются хориоамниониты и вагинальные материнские инфекции [7]. При этом доказано, что лабораторно-подтвержденные материнские инфекции достоверно увеличивают риск развития EONS. Некоторые бактерии могут достигать плода через материнский кровоток, несмотря на плацентарные защитные механизмы, вызывая трансплацентарную инфекцию. В развитых странах основными возбудителями EONS являются гемолитические стрептококки группы В, кишечная палочка, коагулазонегативные стафилококки, гемофильная палочка и листерии [8].

Поздний неонатальный сепсис (Late Onset Neonatal Sepsis, LONS) развивается в период от 4 до 90 дней жизни по сути являясь нозокомиальным. Среди возбудителей LONS выделяют: коагулазонегативные стафилококки, золотистый стафилококк, кишечную палочку, клебсиеллы, синегнойную палочку, энтеробактерии, грибы рода кандиды, гемолитические стрептококки гр. В, ацинетобактер, анаэробы, редко серрации [8, 10, 18, 20]. Факторы риска развития LONS фактически идентичны таковым для развития любой другой внутрибольничной инфекции. Развитие позднего сепсиса, как правило, ассоциируется с недоношенностью, длительным нахождением ребенка в условиях стационара, использованием инвазивных методов лечения, что фактически позволяет расценивать его как проявление инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи/

Особенности течения клебсиеллезного сепсиса

Группу риска по развитию клебсиеллезного сепсиса составляют недоношенные дети с очень низкой и экстремальной массой тела при рождении, недостаточность иммунной системы у которых выражена в наибольшей мере. Однако не меньшее значение в формировании и развитии септического процесса имеют и фенотипические особенности возбудителя.

Одним из ранних признаков клебсиеллезного сепсиса является тромбоцитопения. Несмотря на то, что тромбоцитопения регистрируется и при неонатальном сепсисе другой этиологии, чаще всего она регистрируется именно при сепсисе, вызванном *Kl. pneumoniae*. Лихорадка не является обязательным проявлением клебсиеллезного сепсиса, чаще всего он протекает без повышения температуры тела. В диагностике неонатального сепсиса клебсиеллезной природы особое значение приобретают лабораторные маркеры синдрома системного воспалительного ответа (ССВО). Наибольшей чувствительностью и специфичностью в этом плане обладают С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин.

Клебсиеллезный сепсис может быть молниеносным, но без выраженного токсикоза, характерен для недоношенных новорожденных. Для данного вида сепсиса характерно угнетение ЦНС, деструктивная пневмония, гнойные очаги в кишечнике, оболочках головного мозга. Тяжесть состояния усугубляется развитием септического шока, декомпенсацией ДВС-синдрома.

Kl. Pneumoniae и механизмы антибиотикорезистентности

Негативным трендом последних лет является глобальное распространение множественной устойчивости возбудителей септического процесса к основным группам антибактериальных препаратов [9, 12, 14]. В последние годы подтверждено появление устойчивости к таким антибиотикам резерва как карбапенемы у возбудителей семейства *Enterobacteriaceae*, в значительной части это касается и бактерий вида *Klebsiella* [14, 16, 21, 23].

Kl. pneumoniae является широко распространенным в природе представителем семейства *Enterobacteriaceae*. Бактерии данного вида встречаются в поверхностных водах, на растениях, в почве, а также колонизируют слизистые оболочки тонкого кишечника, урогенитальный тракт и

верхние отделы респираторного тракта млекопитающих, в том числе и человека [6]. Микробы рода клебсиелла являются условно патогенными микроорганизмами; частота носительства клебсиелл в кишечнике здоровых взрослых колеблется в диапазоне от 3,8 до 21,1%, а у детей грудного возраста достигает 69,7-87,5% [21]. В то же время, у детей групп риска (недоношенные, пациенты ОРИТ, иммунодефицитные состояния, пороки развития и др.) клебсиеллы часто формируют инфекционный процесс [6, 7, 10]. В большинстве случаев возбудителем заболевания является *Kl. pneumoniae*.

Kl. Pneumoniae – один из наиболее часто регистрируемых возбудителей нозокомиальных инфекций у новорожденных детей [6, 9, 10, 13]. В Российской Федерации, как и во всем мире, данный микроорганизм является актуальным госпитальным патогеном и вызывает широкий спектр заболеваний человека: поражение респираторного тракта, инфекции мочевыводящих путей, центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, глаз, кожные инфекции, первичные абсцессы печени и бактеремию [12, 24, 27]. *Kl. pneumoniae* входят в группу «ESKAPE» (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter spp*), включающую антибиотико-устойчивые патогены [29].

Особенность клебсиелл состоит в том, что данные бактерии способны длительно сохраняться во внешней среде, что в свою очередь дает возможность к формированию в стационарных условиях клонов с множественной лекарственной устойчивостью, а также устойчивостью к дезинфектантам. Госпитальные штаммы клебсиелл при этом характеризуются полирезистентностью к антимикробным препаратам, что связано с большой частотой синтеза бактериями бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) [3, 4, 9, 12, 14].

Клебсиеллезная инфекция сохраняет свою актуальность в связи с широким распространением полирезистентных штаммов и появлением у *Kl. pneumoniae* ряда новых факторов патогенности, что связано со способностью микроба быстро приобретать и обмениваться генами вирулентности и антибиотикорезистентности. В настоящее время *Kl. pneumoniae* представлены двумя дискретными эволюционными ветвями: классическими и гипервирулентными клебсиеллами [21]. Классические *Kl. pneumoniae* вызывают заболевания у людей младенческого и пожилого возраста, а также у лиц с ослабленным иммунитетом, часто ассоциированы с внутрибольничными инфекциями и характеризуются широким спектром антибиотикорезистентности [3, 4]. На примере *Kl. pneumoniae* показательно представить механизмы развития резистентности к β -лактамным антибиотикам – группе антибактериальных средств, являющимися препаратами выбора для лечения нозокомиальных инфекций, вызванных возбудителями семейства Enterobacteriaceae.

Известно, что устойчивость к антибактериальным препаратам обусловлена наличием у бактерий генов бета-лактамаз, интегронов и других генетических детерминант [1, 4]. В Российской Федерации описаны множественно устойчивые клинические штаммы клебсиелл, в том числе резистентные к цефалоспорином и карбапенемам, что обусловлено наличием у них бета-лактамаз СТХ-М-, ТЕМ-, ОХА-48-, NDM- и КРС-типов [3, 4, 5, 9, 12, 13, 14, 28]. Устойчивость к карбапенемам обеспечивается путем продукции различных вариантов ферментов, гидролизующих антибиотик – карбапенемаз, которые кодируются плазмидными генами. Долгое время основным карбапенем-резистентным (карба-Р) клоном *Kl. pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью признавали ST258-клон, продуцирующий карбапенемазу КРС [21]. В настоящее время к числу глобально диссеминированных относятся и другие клоны с множественной лекарственной устойчивостью, включая ST14/15, ST17/20, ST43, ST147, ST395, а также ST307-клон, который приобрел значимость сравнительно недавно [30]. Для перечисленных клонов характерно носительство разнообразных карбапенемаз, в том числе КРС, ОХА-48, NDM-1 и VIM-1. Кроме того, такие клоны как, например, ST23 могут включать гипервирулентные изоляты *Kl. pneumoniae* [19, 22, 25].

Таким образом, одной из значимых проблем сегодня является высокая распространенность резистентности нозокомиальных штаммов энтеробактерий к β -лактамным антибактериальным препаратам. Устойчивость к цефалоспорином среди госпитальных штаммов энтеробактерий в России превышает 70%, главным образом вследствие распространения бета-лактамаз расширенного спектра. В 2015-2016 гг. большинство изолятов являлись резистентными к оксимино-бета-лактамам: цефотаксиму, цефтазидиму, цефепиму и азтреонаму. Продукция БЛРС выявлена у 67,8% изолятов. Отмечается также отчетливая тенденция к повышению уровня резистентности нозокомиальных энтеробактерий к карбапенемам: имипенему, меропенему, эртапенему, в том числе опосредованной продукцией различных карбапенемаз: сериновых карбапенемаз группы ОХА-48, группы КРС и металло- β -лактамаз группы NDM-1 [2].

Особую обеспокоенность вызывает появление и глобальное распространение отдельных клонов *Kl. pneumoniae* высокого риска, которые обладают множественной лекарственной устойчивостью; госпитальная циркуляция таких клонов может сопровождаться крупными вспышками

жизнеугрожающих инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) с высокой летальностью [26]. В первую очередь это относится к карба-Р *Kl. pneumoniae*, поскольку устойчивость к карбапенемам в большинстве случаев сочетается с резистентностью к другим антимикробным препаратам, что существенно ограничивает возможности терапии. Мультилокусное сиквенс-типирование показало, что карбапенемрезистентность может быть свойственна многим генотипам (т.е. сиквенс-типам - ST) *Kl. pneumoniae*, однако большинство карба-Р изолятов принадлежит к узкому кругу клонов, которые доминируют в структуре госпитальных популяций повсеместно [14, 17, 19, 21, 23].

Антибактериальная терапия резистентных штаммов *Kl. Pneumoniae*

На сегодняшний день не существует единых подходов к лечению инфекций, вызванных карбапенем-резистентными штаммами *Kl. pneumoniae*. Очевидно, что комбинированная терапия более предпочтительна, чем монотерапия, однако, необходима детальная разработка эффективных комбинаций антибиотиков.

Как и все β -лактамы антибиотики, меропенем характеризуется бактерицидной активностью, обусловленной нарушением образования клеточной стенки при связывании препарата с белками, отвечающими за ее синтез. Карбапенемы характеризуются широким спектром антибактериальной активности, включающим большинство значимых с клинической точки зрения грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных микроорганизмов. В связи с тем, что карбапенемы не разрушаются большинством β -лактамаз, включая БЛРС и хромосомные β -лактамазы класса С, данная группа β -лактамов характеризуется высокой активностью в отношении штаммов микроорганизмов, резистентных к цефалоспорином III-IV поколений, защищенным цефалоспорином III-IV поколений, а также ряда других полирезистентных грамотрицательных патогенов. Особую роль карбапенемы играют в лечении тяжелых инфекций, вызванных штаммами микроорганизмов, вырабатывающими БЛРС, широко распространенными в стационарах большинства стран мира [15]. Однако, в связи с длительным применением карбапенемов в ОРИТ для лечения нозокомиальных инфекций, в течение последних 20-ти лет, к карбапенемам все чаще выявляется резистентность.

Проблема карбапенем-резистентных *Kl. Pneumoniae* актуальна во всем мире, в том числе и в России. Так, по данным исследования «МАРАФОН» (2013-2014 гг.), до 14,5% госпитальных штаммов *Kl. pneumoniae* являются продуцентами карбапенемаз, среди которых описаны ОХА-48, NDM-1 и KPC-2 [19, 21, 22, 25]. В связи с этим применение таких карбапенемов как меропенем в монотерапии для лечения тяжелых инфекций у недоношенных новорожденных неэффективно, нерационально и зачастую фатально. Для преодоления резистентности нозокомиальных штаммов *Kl. pneumoniae*, необходимо использовать эффективные комбинации антибактериальных препаратов [2].

Приведенные выше свидетельства проблемы антибиотикорезистентности при лечении нозокомиальных инфекций дают основание обратить внимание на антибактериальные препараты других групп, таких как полимиксины и полиены и производные фосфоновой кислоты.

На протяжении многих лет полимиксин В оставался препаратом «глубокого резерва» и был ограничен в применении в связи с нефротоксичностью и наличием эффективных альтернативных антибактериальных препаратов. В последние годы, в связи с распространением устойчивости к β -лактамам, полимиксин В рассматривается в качестве одного из препаратов «последней надежды» для лечения инфекций, вызванных полирезистентными штаммами *Kl. pneumoniae*. Среди микроорганизмов группы *Enterobacteriaceae* вторичная резистентность к полимиксину В встречается редко, что дает возможность назначать этот препарат в комбинации с антибиотиками из группы карбапенемов (например, меропенемом) для лечения септических осложнений. Полимиксин В не имеет ограничений к применению среди детей различного возраста, что позволяет применять данный препарат даже у новорожденных. Комбинация противомикробных лекарственных средств из группы карбапенемов с полимиксином В может помочь преодолеть механизмы резистентности *Kl. Pneumoniae*, в связи с тем, что возбудителю сложнее приспособиться к действию сразу 2-х антибактериальных препаратов и совершенствовать механизмы антибиотикорезистентности в различных направлениях. Полимиксины обладают уникальным механизмом бактерицидного действия, основанном на нарушении структуры наружной клеточной мембраны грамотрицательных бактерий за счёт вытеснения катионов кальция и магния из образующих их липосахаридов, что приводит к дестабилизации и повышению проницаемости мембраны и последующей гибели микробной клетки. Связывание фосфолипидов полимиксинами объясняет их биологическую активность в виде блокирования эффекта эндотоксинов-липополисахаридов (ЭЛПС). Благодаря такому механизму полимиксины

препятствуют ЭЛПС-зависимому выделению интерлейкина-1 моноцитами и фактора некроза опухоли альвеолярными макрофагами.

Заключение

Таким образом, учитывая растущую резистентность микроорганизмов к антибиотикам, необходима разработка новых комбинаций антибактериальных препаратов для лечения септического процесса, в том числе у новорожденных детей с ОНМТ и ЭНМТ. Все крупные стационары в мире сталкиваются с данной проблемой. Наша страна не является исключением: многие штаммы *Kl. pneumoniae*, высеваемые в отделениях реанимации, являются резистентными к β -лактамам антибактериальным препаратам, и в том числе к группе карбапенемов. Наша цель – преодоление механизмов резистентности *Kl. pneumoniae* путем разработки новых эффективных схем и комбинаций антибактериальных препаратов, активных в отношении возбудителей нозокомиальных инфекций.

Литература (referenses)

1. Данилов А.И., Жаркова Л.П. Антибиотикорезистентность: аргументы и факты // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – Т.26(5). – С. 6-9. [Danilov A.I., Zharkova L.P. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. Clinical pharmacology and therapy. – 2017. – V.26(5). – P. 22-35. (in Russian)]
2. Белоцерковский Б. З., Проценко Д. Н., Гельфанд Е. Б. Антибактериальная терапия нозокомиальной пневмонии в эпоху роста резистентности к карбапенемам // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – №5. – С.22-35. [Belocerkovskij B.Z., Procenko D.N., Gel'fand E.B. *Anesteziologija i reanimatologija*. Anesthesiology and resuscitation. – 2018. – N5. – P. 22-35. (in Russian)]
3. Крыжановская О.А. Чувствительность к антибиотикам и механизмы устойчивости к карбапенемам *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*, выделенных у детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии: – Москва. – 2016. – 25 с. [Kryzhanovskaja O.A. Antibiotic sensitivity and mechanisms of resistance to carbapenems *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from children in intensive care units: - Moscow. – 2016. – 25 p. (in Russian)]
4. Крыжановская. О.А., Лазарева А.В., Алябьева Н.М, Тепаев Р.Ф. Устойчивость к Антибиотикам и молекулярные механизмы резистентности к большинству нечувствительных изолятов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в педиатрических ОРИТ г. Москвы // Антибиотики и химиотерапия. – 2016. – Т. 61. – С. 7-8. [Kryzhanovskaja O.A., Lazareva A.V., Aljab'eva N.M., Tepaev R.F. Antibiotic resistance and molecular mechanisms of resistance to most insensitive isolates of *Klebsiella pneumoniae* isolated in pediatric ORITs of Moscow // *Antibiotiki i Himioterapija*. Antibiotics and Chemotherapy. – 2016. – Т.61. – P. 7-8. (in Russian)]
5. Нельсон Д, Брэдли Д. Антимикробная терапия у детей по Нельсону: М. «Гранат» – 2016 – 368с [Nel'son D., Brjedli D. Antimicrobial therapy in children by Nelson: M. "Grenade". – 2016 – 368 p. (in Russian)]
6. Николаева И.В. Анохин В.А. Хаертынов В.А. Семенова Д.Р. Нозокомиальная клебсиеллезная инфекция у новорожденных детей // Практическая Медицина. – 2016. – С. 5. [Nikolaeva I.V., Anohin V.A., Haertynov V.A., Semenova D.R. Nosocomial klebsiellous infection in newborn infants. // *Practical Medicine*. – 2016. – Т. 25. (in Russian)]
7. Самсыгина Г.А. О предрасполагающих факторах и факторах риска развития неонатального сепсиса и о современных подходах его лечения // Педиатрия. – 2012. – Т. 91. – №3. – С. 32-37. [Samsygina G.A. On predisposing factors and risk factors for neonatal sepsis and on current approaches to its treatment. *Pediatrics*. – 2012. – Т.91, N3. – P. 32-37. (in Russian)]
8. Самсыгина Г. А. Сепсис новорожденных. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний: рук. для врачей под ред. А. А. Баранова, Н. Н. Володина, Г. А. Самсыгиной. М.: Литтера. – 2007. – Кн. 1. – С. 218-237. [Samsygina G.A. Neonatal sepsis. Rational pharmacotherapy of childhood diseases. M.: Littera. – 2007. – B.1. – P. 218-237. (in Russian)]
9. Сухорукова М.В. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014. [Suhorukova M.V. Antibiotic resistance of nosocomial strains of *Enterobacteriaceae* in hospitals in Russia: results of multicenter epidemiological study "MARATHON" 2013-2014. (in Russian)]
10. Царегородцев А.В., Хаертынов В.А., Анохин И.В., Николаева Д.Р. Клебсиеллезный неонатальный сепсис. // Российский Вестник Перинатологии и Педиатрии. – 2016. – №4. [Caregorodcev A.V., Haertynov V.A.,

- Anohin I.V., Nikolaeva D.R. Klebsiellous neonatal sepsis. *Rossiiskij Vestnik Perinatalogii i Pediatrii*. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2016. – N.4. (in Russian)]
11. Шабалов Н.П. Неонатология: учеб. пособие: в 2-х т. / 6-е изд., испр. и доп.: М. ГЭОТАР–Медиа. – 2016. – Т. 1. – 704 с. [Shabalov N.P. Neonatology textbook in 2 v. / 6th ed., correct and additional: M. GEOTAR-Media. – 2016. – T.1. – 704 p. (in Russian)]
 12. Шайдуллина Э.Р. Антибиотикорезистентность нозокомиальных карбапенемазопродуцирующих штаммов Enterobacterales в России: результаты эпидемиологического исследования 2014-2016 гг. [Shajdullina Je.R. Antibiotic resistance of nosocomial carbapenemase-producing strains of Enterobacterales in Russia: results of epidemiological study 2014-2016. (in Russian)]
 13. Яковлева С.В., Брико, Н.И., Сидоренко С.В., Проценко Д.Н. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации – М.: Издательство «Перо». – 2018. – 156 с. [Jakovleva S.V., Briko N.I., Sidorenko S.V., Procenko D.N. SCAT Program (Antimicrobial Therapy Control Strategy) in the provision of inpatient medical care: Russian clinical recommendations - M.: Perot Publishing House. – 2018. – 156 p. (in Russian)]
 14. Ageevets V.A. Emergence of carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Saint Petersburg, Russia – 2014.
 15. Ageevets V.A., Partina I.V., Lisitsyna E.S. et al. *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2014. – V.44, N2. – P.152-155.
 16. Broberg C.A., Palacios M., Miller V.L. Klebsiella: a long way to go towards understanding this enigmatic jem setter // *F 1000PrimeReports*. – 2014. – V.6, N64. – P. 60-64.
 17. Chen L., Mathema K.D., Chavda F.R., DeLeo R.A., Bonomo B.N. Kreiswirth Carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae: Molecular and genetic decoding // *Trends in Microbiology*. – 2014. – V.22, N12. – P. 686-696.
 18. Denkel L.A., Schwab F., Kola A. The mother as most important risk factor for colonization of very low birth weight (VLBW) infants with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-E) // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2014. – V.68, N8. – P. 2230-2237.
 19. Fursova N.K. The spread of blaOXA-48 and blaOXA-244 carbapenemase genes among Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis and Enterobacter spp. isolated in Moscow, Russia // *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. – 2015. – V.14, N.46. – P. 1-9.
 20. Ghotaslou R., Ghorashi Z., Nahaei M. Klebsiella pneumoniae in Neonatal Sepsis: A 3-Year-Study in the Pediatric Hospital of Tabriz, Iran. *Jpn. // The Journal of Infectious Diseases* – 2007. – V.60, N.2-3. – P.126-128.
 21. Gomez-Simmonds A. Clinical Implications of Genomic Adaptation and Evolution of Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2017. – V.215. – P. 18-27.
 22. Izdebski R. Enterobacteriaceae producing OXA-48-like carbapenemases in Poland, 2013-January 2017 // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2018. – V.73, N.3. – P. 620-625.
 23. Lee G.C., Burgess D.S. Treatment of Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC) infections: a review of published case series and case reports // *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. – 2012. – V.11. – P. 32.
 24. Li B., Zhao Y., Liu C. Molecular pathogenesis of Klebsiella pneumonia // *Infection and Immunity*. – 2014. – V.9, N.9. – P. 1071-1081.
 25. Liapis E. Molecular epidemiology of OXA-48-producing Klebsiella pneumoniae in France // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2014. – V.20, N.12. – P. O1121-O1123.
 26. Navon-Venezia S. Klebsiella pneumoniae: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance / S Navon-Venezia, K Kondratyeva, A Carattoli // *FEMS Microbiology Reviews*. – 2017. – V.41, N.3. – P. 252-275.
 27. Paczosa M.K. Klebsiella pneumoniae: Going on the Offense with a Strong Defense // *Microbiological and Molecular Biology Reviews* – 2016. – V.80, N.3. – P. 629-661.
 28. Thomson D. Neofax 2011 Edition Edition by Reuters Clinical Editorial Staff ISBN: 978-1-56363-789-6.
 29. Wyres K.L. Emergence and rapid global dissemination of CTX-M-15-associated Klebsiella pneumoniae strain ST307 // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2019. – V.74, N.3. – P. 577.
 30. Wyres K.L. Klebsiella pneumoniae Population Genomics and Antimicrobial-Resistant Clones // *Trends in Microbiology*. – 2016. – V.24, N.12. – P. 944-956.

Информация об авторах

Яковлева Екатерина Евгеньевна – кандидат медицинских наук, заведующий отделением клинической фармакологии, ассистент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики. ФГБОУ ВО «Санкт-

Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»

Белецкая Юлия Абрамовна – клинический фармаколог ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

Яковлев Алексей Владимирович – заместитель главного врача по анестезиологии, реаниматологии и неонатологии, ассистент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Шабанов Петр Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

УДК 616.61-089.843:575.191

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2022.2.9

EDN: KMBOOQ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТКИ С ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОЙ ТРОМБОФИЛИЕЙ

© Чудаева О.В., Бабурина А.В., Комиссаров А.С., Тигунцева М.А.

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

Цель. Проанализировать историю болезни пациентки с трансплантированной почкой на фоне терминальной стадии ХБП.

Методика. Опрос, физическое обследование пациента; анализ медицинской документации, данных лабораторных и инструментальных методов исследования.

Результаты. В статье представлен редкий клинический случай трансплантации почки на фоне генетически обусловленной тромбофилии. Пациентке в возрасте 4 лет был впервые выставлен диагноз хронический пиелонефрит, по поводу которого наблюдалась и проходила лечение у нефролога. В 2009 г. был выставлен диагноз ХБП, стадия С3а. Через 4 года болезнь достигла терминальной стадии, был назначен перитонеальный диализ. Спустя несколько месяцев, вследствие неэффективности метода, лечение продолжили программным гемодиализом, для которого неоднократно предпринимались попытки формирования сосудистых доступов из-за частых осложнений в виде тромбозов. В 2019 г. была внесена в лист ожидания на аллотрансплантацию трупной почки в Городской Клинической Больнице (АТТП ГКБ им. С.П. Боткина). В феврале 2020 г. проведена АТТП в правую подвздошную область в ГКБ им. С.П. Боткина. После операции функции трансплантата немедленная, послеоперационный период гладкий, получала поддерживающую терапию. В июне 2020 г. отмечалась дисфункция трансплантата, была госпитализирована в нефрологическое отделение ГКБ. После коррекции терапии и проведения баллонной ангиопластики со стентированием почечного трансплантата состояние пациентки улучшилось.

Заключение. Таким образом, трансплантация почки – основной метод лечения больных с терминальной стадией ХБП, который стал высокоэффективным и единственным способом замещения утраченной функции почек, сочетающим в себе улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности.

Ключевые слова: ХБП, трансплантация почки, врожденная тромбофилия, баллонная ангиопластика, гемодиализ

CLINICAL CASE OF KIDNEY TRANSPLANTATION FOR A FEMALE PATIENT WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE WITH CONGENITAL THROMBOPHILIA

Chudaeva O.V., Baburina A.V., Komissarov A.S., Tiguntseva M.A.

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

Objective. To examine a case record of the patient with a transplanted kidney in the terminal stage of the chronic kidney disease (CKD)

Methods. Consultation, physical examination, medical record review, laboratory and instrumental data research review.

Results. In the article a rare clinical case of kidney transplantation by a congenital thrombophilia is described. Chronic pyelonephritis had been firstly diagnosed by a female patient at the age of 4 years old. She was followed up by a kidney doctor. In 2009 CKD was diagnosed, C3a stage. 4 years later the

disease reached its terminal stage, peritoneal dialysis was recommended. Several months peritoneal dialysis was changed to program haemodialysis, because the previous method had proven ineffective. Owing to repeated thrombosis, there were lots of attempts to build vessel access. In 2019 the female patient was put in the wait list for cadaver kidney allotransplantation in Botkin Municipal Clinical Hospital (СКАТ ВМЧН). In February 2020 СКАТ was made in the right iliac area in Botkin Municipal Clinical Hospital. After allotransplantation the allograft functioned immediately, smooth postoperative period was smooth, the patient got support therapy. In June 2020 the allograft disfunction appeared, the female patient was hospitalized to the nephrology department of the Municipal Clinical Hospital. After treatment remediation, balloon angioplasty and stent implantation of the kidney allograft, the health condition of the female patient improved.

Conclusions. Thus, kidney transplantation - is the main treatment method for the patients in the terminal stage of CKD. It became the only and most effective method of kidney dis-function elimination. It combines both improvement of life quality and increase of life expectancy.

Keywords: chronic kidney disease (ckd), kidney transplantation, congenital thrombophilia, balloon angioplasty, hemodialysis

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) – это персистирующее в течение трех месяцев или более поражение органа вследствие действия различных этиологических факторов, анатомической основой которого является процесс замещения нормальных анатомических структур фиброзом, приводящий к его дисфункции [1, 2, 7]. В настоящее время до конца не изучена причина формирования данной патологии. Считается, что к инициирующим факторам риска формирования ХБП относятся заболевания интерстиция, клубочков и канальцев; сахарный диабет и другие болезни обмена веществ; нефрогенная артериальная гипертензия, диффузные болезни соединительной ткани, лекарственные поражения и токсические нефропатии [1, 2, 8].

Основной проблемой является диагностика ХБП, так как чаще всего болезнь протекает бессимптомно вплоть до развития конечной стадии. А на терминальной стадии невозможно проводить консервативное лечение, направленное на замедление прогрессирования заболевания. Поэтому в данном случае прибегают к методам заместительной почечной терапии – гемодиализу и трансплантации почки [3]. Существуют преимущества трансплантации почки, т. к. данный метод благодаря своей физиологичности стал полноправным, высокоэффективным способом замещения утраченной функции почек, который продляет и улучшает качество жизни пациента [2, 3].

Цель работы: рассмотреть клинический случай трансплантации почки от донора у пациентки с терминальной стадией ХБП и оценить последующую динамику ее состояния.

Методика

Опрос, физическое обследование пациентки Л., 1977 г. рождения; медицинская документация: индивидуальная карта амбулаторного пациента, выписка из истории болезни ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина (ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина); данные лабораторных и инструментальных методов исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, биопсия трансплантированной почки, УЗИ почек и надпочечников, УЗ-доплерографии магистральных сосудов внутренних органов, КТ брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием, диагностическая флебография верхних конечностей.

Результаты исследования

Пациентка Л., 1977 г. рождения, считает себя больной с 4 лет, когда впервые были выявлены изменения в анализах мочи, в связи с чем была госпитализирована в Смоленскую областную детскую клиническую больницу (СОДКБ). Изменения трактовались как хронический пиелонефрит. В дальнейшем наблюдалась нефрологом, регулярно госпитализировалась на обследование и лечение. В 2009 г. при очередном обследовании выявлено повышение уровня креатинина (до 123 мкмоль/л), диагностирована ХБП стадии С3а – в связи с чем, была назначена

нефропротективная терапия. По данным выписки: протеинурия до 1,6 г/л, мочевой осадок не изменен. В 2010 г. при госпитализации – протеинурия до 4 г/сут, тромбоцитопения – 93000.

С октября 2013 в связи с развитием терминальной стадии хронической почечной недостаточности (уровень креатинина 430 мкмоль/л, что соответствует СКФ = 11 мл/мин/1,73 м²) начата заместительная почечная терапия. Лечение пациентка проходила на базе отделения гемодиализа Клинической больницы №1 (КБ №1) г. Смоленска. В качестве временного сосудистого доступа использовался перфузионный катетер для гемодиализа. На момент начала заместительной терапии пациентке был установлен следующий диагноз: «Тубулоинтерстициальный нефрит неуточненный как острый или хронический, хронический пиелонефрит, нефросклероз, ХПН – терминальная стадия. Нефрогенная анемия 1 ст. Гемодиализ с октября 2013 г. – 2 раза в неделю. Значительно выраженные нарушения функции органов выделения». В связи с данным диагнозом пациентке была установлена инвалидность первой группы. Нефросклероз в данном случае выставлен на основании данных УЗИ почек, надпочечников, забрюшинного пространства: правая почка – топография обычная, подвижна, контуры ровные, нечеткие, паренхима истончена, ЧЛС не расширена, конкрементов нет, визуализируются мелкие кисты; левая почка – топография обычная, подвижна, контуры ровные, нечеткие, паренхима – истончена, ЧЛС не расширена, визуализируются мелкие кисты. УЗ-признаки сморщенных почек. Область надпочечников не изменена, мочеточники не расширены. В октябре 2013 г. проведена имплантация перитонеального катетера в брюшную полость. С ноября 2013 г. больная переведена на лечение перитонеальным диализом. С августа 2015 г. в связи с неэффективностью перитонеального диализа возобновлено лечение программным гемодиализом. Проводились неоднократные оперативные вмешательства по формированию сосудистого доступа для гемодиализа, осложнившиеся тромбозом. В качестве временного сосудистого доступа для данной процедуры использовался перфузионный катетер, имплантированный в правую подключичную вену с июня 2015 г. В июле 2017 г. сформирована артерио-венозная фистула в средней трети правого предплечья. В послеоперационном периоде развился отек правой верхней конечности, в связи с чем была госпитализирована в Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр гематологии (ФГБУ «НМИЦ гематологии») Минздрава России, где выявили стеноз правой подключичной вены до 85%. Была выполнена баллонная ангиопластика и стентирование правой подключичной вены, отмечено снижение отека правой верхней конечности. Позднее была сформирована радио-цефальная артерио-венозная фистула (АВФ) с транспозицией правой головной вены в средней трети правого предплечья. С ноября 2017 г. начата пункция АВФ. Пациентка лечилась амбулаторно, в отделении гемодиализа КБ №1 г. Смоленска.

В феврале 2018 г. не смотря на проводимое лечение развился тромбоз артерио-венозного анастомоза. Для продолжения проведения перитонеального гемодиализа (ПГД) проводились неоднократные смены диализных катетеров. В течение 3-х месяцев в качестве сосудистого доступа использовался подключичный катетер на левой верхней конечности. С марта 2018 г. пациентка отмечала появление эпизодов головокружений, одышки, онемения кончиков пальцев рук, общей слабости, повышение температуры 37,2 после гемодиализа. В мае 2018 г. поступила в отделение ФГБУ «НМИЦ гематологии» для подготовки к трансплантации почки, обследования и решения вопроса обеспечения постоянного сосудистого доступа для гемодиализа. В связи с развитием клиники катетер-ассоциированного сепсиса (*Staphylococcus aureus*), пневмонии – инфицированный катетер из левой подключичной вены удален. Был имплантирован перфузионный катетер Niagara для временного использования в правую бедренную вену. Проведена антибактериальная терапия (ванкомицин 0,5 г через день, смена на цефазолин по 2 г. в сутки внутривенно по результатам чувствительности микроорганизмов к антибиотикам), антикоагулянтная – гепарином. Продолжено лечение программным гемодиализом, коррекция железодефицитной анемии, фосфорно-кальциевого обмена, метаболических и сосудистых нарушений, дезагрегантная, гастропротективная терапия. В связи с невозможностью формирования артериовенозной фистулы на верхних конечностях в качестве постоянного сосудистого доступа был имплантирован перманентный катетер в мае 2018 г. NemoSplit для длительного использования в левую бедренную вену. Пациентку выписали под наблюдением нефролога для продолжения лечения по месту жительства. В сентябре 2018 г. больная поступила в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с целью решения вопроса формирования сосудистого доступа для гемодиализа. Был диагностирован тромбоз перманентного диализного катетера слева, проведена антикоагулянтная терапия, но без эффекта. Учитывая наличие отека шеи и лица, ранее выявленных стенозов сосудов брахиоцефальной области, с целью обследования перед имплантацией сосудистого протеза выполнена диагностическая флебография верхних конечностей. На флебограммах: стент в брахиоцефальном стволе справа полностью проходим, без гемодинамически значимого стеноза и тромбоза; брахиоцефальный ствол слева в дистальном сегменте стенозирован до 70%. Подключичная вена слева без гемодинамически значимых стенозов, подключичная вена справа стенозирована до 85%. Перед имплантацией

сосудистого протеза для левой верхней конечности было рекомендовано проведение баллонной ангиопластики брахиоцефальной вены. В октябре 2018 г. выполнена баллонная ангиопластика брахиоцефальной вены слева, остаточного гемодинамически значимого стеноза нет. Перенесла удовлетворительно. Продолжена антикоагулянтная терапия. В послеоперационном периоде у пациентки имелись следующие показатели биохимического анализа крови: мочевина - 10,841 ммоль/л, креатинин - 729,4 мкмоль/л (СКФ= 5 мл/мин/1,73 м² – стадия С5, терминальная почечная недостаточность), калий 4,86 ммоль/л, натрий – 140 ммоль/л, кальций общий - 2,15 ммоль/л, щелочная фосфатаза - 718 МЕ/л, фосфор неорганический - 1,658 ммоль/л, железо сыворотки - 9,1 мкмоль/л. Наблюдалась положительная динамика, улучшение общего самочувствия, а также на фоне антикоагулянтной терапии отмечено улучшение функции перманентного катетера в левой бедренной вене. Продолжено лечение программным гемодиализом, коррекция железодефицитной анемии, фосфорно-кальциевых нарушений, дезагрегантная терапия. В октябре 2018 г. выполнена имплантация сосудистого протеза на левую верхнюю конечность. В связи с развитием катетер-ассоциированной инфекции кровотока проводилась антибактериальная терапия даптомицином 6 мг/кг. В декабре 2018 г. повторный рестеноз брахиоцефальной артерии (БЦА) слева – выполнена баллонная ангиопластика, проведена имплантация сосудистого протеза на левой верхней конечности. В дальнейшем получала лечение гемодиализом через сосудистый протез по месту жительства (на базе отделения гемодиализа КБ №1 г. Смоленска). Лечение переносила удовлетворительно.

Госпитализирована в сентябре 2019 г. в отделение гемодиализа ГКБ им. Боткина для обследования перед АТТП со следующим диагнозом: «Основное заболевание: Хроническая болезнь почек V-стадии. В исходе хронического пиелонефрита. Осложнения: Хроническая почечная недостаточность, терминальная стадия. Перитонеальный диализ 2013 г. – 2015 г. Программный гемодиализ с октября 2015 г. Анемия нефрогенная, нормохромная. Вторичная кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIб. Сопутствующие заболевания: Тромбофилия. Множественные тромбозы АВФ. Синдром верхней полой вены. Стеноз брахиоцефальной вены слева. Состояние после баллонной ангиопластики брахиоцефальной вены слева от ноября 2018 г. имплантация сосудистого протеза на левой верхней конечности от октября 2018 г.». На момент поступления: Объективно: состояние средней степени тяжести. Кожные покровы чистые, бледные. Дыхание везикулярно, хрипов нет. ЧДД 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Анурия. Лабораторные исследования: ОАК от 05.09.19 г. Hг - 4,3, Hb - 131 г/л; биохимический анализ крови от 5.09.19 г. креатинин - 841 мкмоль/л (СКФ 5 мл/мин/1,73м²), мочевина - 23 ммоль/л, белок - 66,5 г/л, холестерин - 3,7 ммоль/л, Ca-2, 34 ммоль/л, ЩФ - 294 МЕ/л, АЛТ/АСТ - 118/269 ед/л. Внесена в лист ожидания АТТП ГКБ им. С.П Боткина в октябре 2019 г. До момента трансплантации продолжала ранее назначенную терапию.

В январе 2020 пациентка поступила в городскую клиническую больницу им. С. П Боткина г. Москвы для пересадки почки в связи с наличием совместимого почечного трансплантата от донора. Накануне поступления проведена последняя процедура гемодиализа, после чего пациентка заметила отсутствие характерного шума над сосудистым протезом. В связи с этим была выполнена тромбэктомия из артериовенозного шунта с использованием сосудистого протеза. Пациентке, накануне АТТП был выставлен следующий диагноз: Хронический тубулоинтерстициальный нефрит. ХПН, терминальная стадия. Постоянный амбулаторный перитонеальный диализ (ПАПД) с 2013 по 2015 г. Сопутствующие заболевания: Анемия, множественные тромбозы АВФ. Состояние после баллонной ангиопластики БЦА от 2017 г., 2018 г. Тромбоз сосудистого протеза от января 2020 г. Тромбофилия. Гипергомоцистеинемия 1-2 ст. Хронический рефлюкс-эзофагит. Хронический эрозивный гастродуоденит. В феврале 2020 г. пациентке выполнена пересадка трупной почки от донора в правую подвздошную область. Функция трансплантата немедленная. Гемодиализ не нужен. В послеоперационный период больной проводилась интенсивная терапия в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). На фоне проводимой интенсивной терапии состояние больной с положительной динамикой, после стабилизации состояния переведена в хирургическое отделение трансплантации органов и (или) тканей человека. Послеоперационный период гладкий. На УЗИ почек и надпочечников, УЗ-доплерографии магистральных сосудов внутренних органов от февраля 2020 г.: структура трансплантированной почки без особенностей. Скоростные и спектральные характеристики кровотока по артериям трансплантированной почки в пределах нормативных значений. Гематомы паранефрально. Получала 2 г солумедрола, 40 мг симулекта, удалили дренаж. Нормализация креатинина на 19-е сутки. (Креатинин от февраля 2020 г. составлял 613 мкмоль/л, что соответствует СКФ 7 мл/мин/1,73м², а креатинин от марта 2020 составил 93 мкмоль/л, что соответствует СКФ 66 мл/мин/1,73м²). Динамика общегематологических показателей следующей Hb 102 - 81 г/л, тромбоциты 81 - 46 тыс/мкл, лейкоциты – 15,5-4,6 тыс/мкл. В феврале 2020 г. выполнено удаление внутреннего мочеточникового стента. После выписки получала такролимус 13,5 мг/с, медрол 16 мг/сутки с постепенным снижением дозы до 8 мг/сутки, микофенолатмофетил

1000 мг/сутки, валганцикловир 450 мг/сутки, бисептол 480 мг/сутки, фраксипарин 0,3 мл/сутки, омепразол 20 мг 2 р/сутки, бисопролол 2,5 мг 2 р/сутки. Дважды провела курс лечения фосфомицином в связи с лейкоцитурией, бактериурией (при посеве мочи была выявлена клебсиелла в титре 10^3 - 10^5). Самочувствие было удовлетворительным до конца мая 2020 г. До этого времени, со слов пациентки, креатинин оставался в норме (креатинин от марта 2020 г. составлял 91,9 мкмоль/л, 66 мл/мин/1,73м²).

В июне 2020 г. стала предъявлять жалобы на слабость, тошноту, рвоту, жидкий стул, уменьшение количества мочи, в связи с чем была госпитализирована в нефрологическое отделение ГКБ им. С.П. Боткина – в крови выявлено повышение уровня креатинина до 700 мкмоль/л (что соответствует СКФ 6 мл/мин/1,73м²). При поступлении: состояние средней степени тяжести, близкое к тяжелому. Отеков нет. Множественные подкожные кровоизлияния разной степени давности, множественные старые послеоперационные рубцы после имплантации перитонеального катетера, АВФ, свежий послеоперационный рубец после АТПП без признаков воспаления. На левом плече функционирующая протезная АВФ. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС - 82 в 1 мин, АД - 130/90 мм рт.ст. Живот увеличен в объеме за счет ПЖК, мягкий, безболезненный. Трансплантат в правой подвздошной области обычных размеров, плотно-эластичной консистенции, безболезненный. Стул за истекшие сутки 4 раза, водянистый. Диурез за ночь 600 мл, моча обычного цвета. Из-за выраженной азотемии была проведена процедура гемодиализа в отделении экстракорпоральных методов лечения (ЭМЛ) с последующим переводом в нефрологическое отделение. Консультирована хирургом-трансплантологом: отменен микофенолата мофетил, снижена доза такролимуса, увеличена доза медрола, отменены валганцикловир и бисептол, низкомолекулярные гепарины. Выполнена повторная биопсия трансплантата: препарат содержит 13 клубочков, клубочки не увеличены в размерах, без мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточности. Стенки капиллярных петель не утолщены, одноконтурные. Интерстиций не изменен, интерстициальная инфильтрация практически отсутствует. Во многих канальцах отмечается повреждение канальцевого эпителия с утратой «щеточной каймы» и некрозом отдельных тубулоцитов, ведущим к неравномерному снижению высоты канальцевого эпителия. Артерии – нет в препарате. Артериолы – без особенностей. Заключение: острый канальцевый некроз. УЗИ почек и надпочечников: Почки сморщенные. Почечный трансплантат лоцируется в правой подвздошной области размерами 97x49 мм. Паренхима 18 мм. Подвижность сохранена. Кортико-медулярная дифференцировка сохранена. ЧЛС не расширена. Кровоток лоцируется до паренхимы. У нижнего полюса лоцируется паранефральная гематома, размерами 28x7,5 мм. Заключение: Паранефральная гематома в области трансплантата почки. Была выписана с диагнозом: состояние после трансплантации почки от февраля 2020 г. Острая почечная недостаточность (острый канальцевый некроз, биопсия почки от июня 2020) на фоне ХБП. Состояние после процедур гемодиализа. Паранефральная гематома в стадии обратного развития. Хронический интерстициальный нефрит. Генетическая тромбофилия (полиморфизм гена MTHFR). Артериальная гипертензия 3 ст., ХБП 5 ст., множественные тромбозы венозного русла и сосудистого доступа, состояние после стентирования подключичной вены справа. Функционирующая протезная АВФ на левом плече. Пациентке проводилась пульс терапия метилпредом (1500 мг), увеличена доза глюкокортикостероидов (ГКС) до 16 мг метипреда, антикоагулянтная, антибактериальная терапия. Диурез восстановился, креатинин крови снизился. Отмечалась тромбоцитопения до 47000, анемия, ЛДГ - 200, минимальная протеинурия. В июле 2020 г. повторная госпитализация в ГКБ им. С.П. Боткина (олигоанурия, повышение азотемических показателей). Креатинин крови - 532 мкмоль/л (что соответствует СКФ - 8 мл/мин/1,73м²), тромбоциты - 3500, гемоглобин - 89 г/л, ЛДГ - 316. В качестве противокризисовой терапии проводилась инфузия метилпреднизолоном 250 мг №3 и экулизумаба 600 мг однократно. На фоне лечения состояние улучшилось: восстановился диурез, креатинин снизился до 235 мкмоль/л (СКФ 21 мл/мин/1,73м²). Учитывая диагноз, невозможность постоянного лечения плазмообменами, рецидивирующую дисфункцию трансплантата на фоне активации ТМА, пациентке показано лечение препаратом экулизумаб.

При плановой госпитализации в ФГБУ «НМИЦ гематологии» в ноябре 2020 г. была выполнена ангиография таза, ангиография наружная подвздошная артерия справа, ангиография почечного трансплантата, баллонная ангиопластика со стентированием почечного трансплантата. На ангиограммах общая и наружная подвздошные артерии (ОПА и НПА соответственно) – проходимы; стеноз более 80% в средней трети артерии почечного трансплантата. К зоне анастомоза в средней трети НПА установлен направляющий гайд-катетер 6F, за зону стеноза проведен коронарный проводник 0,014» - 190 см типа Rinato, выполнена баллонная вазодилатация места максимального стенозирования, далее позиционирован стент HIPPOCAMPUSRX - 6x20 мм. Постдилатация в стенке некомплаенсным баллонным катетером. При контрольной ангиографии кровотока в трансплантате восстановлен, стент расправлен, проходим, признаков диссекции

интимы, дистальной эмболии нет. Пациентке была проведена КТ брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием (состояние после пересадки почки от февраля 2020 г., исследование выполнено с толщиной слоя 1 мм нативно и с внутривенным болюсным введением 100 мл Омнипак): В правой подвздошной области определяется трансплантат почки. При контрастном усилении кортико-медулярная дифференциация снижена. В нефрографическую фазу паренхима равномерно заполняется контрастным препаратом без зон патологической перфузии. В области нижнего полюса трансплантата определяется ограниченное жидкостное скопление, размерами 32x28x 42,5 мм неоднородной плотности (12-24 НУ), плотно прилежащее к мочеточнику трансплантата без признаков активного накопления контрастного вещества во все фазы контрастирования. В экскреторную фазу мочеточник прослеживается на всем протяжении с признаками равномерного заполнения мочевого пузыря. Окружающая клетчатка на этом уровне умеренно тяжистая. Почечная артерия трансплантата отходит от правой БЦА, диаметр почечной артерии до 3,5 мм на этом уровне. Отмечается локальное сужение почечной артерии до 80-90% на протяжении 3 мм). Также сделано УЗИ почек и надпочечников, УЗ-доплерографии магистральных сосудов внутренних органов: Почечный трансплантат расположен в правой подвздошной области, размерами 97x 54 мм, паренхима обычной эхогенности, однородная, чашечно-лоханочная система не расширена. Структура почечного трансплантата без особенностей. Состояние после стентирования артерии почечного трансплантата: стент полностью проходим, хорошо прилежит к стенкам артерии, гемодинамически значимых препятствий кровотоку не выявлено. Жидкостное скопление паранефрально. В отделении проводилась коррекция иммуносупрессии, дезагрегантная, антикоагулянтная терапия, коррекция электролитных нарушений, стимуляция диуреза. В ходе проведенного лечения наблюдалась положительная динамика: креатинин на момент поступления составлял 175 мкмоль/л, СКФ 30 мл/мин/1,73м², на момент выписки креатинин составлял 142 мкмоль/л, СКФ 39 мл/мин/1,73м². Была выписана со следующим диагнозом: Основное заболевание: Хронический гломерулонефрит. ПАПД с 2013 г. по 2015 г. Лечение ПГД с октября 2015-2020 гг. АТТП от февраля 2020 г. Стеноз артерии почечного трансплантата. Состояние после баллонной ангиопластики и стентирования артерии трансплантата от ноября 2020 г. Сопутствующие заболевания: Генетическая тромбофилия (полиморфизм гена MTHFR), тромбоцитопения. Артериальная гипертензия 3ст., нефрогенная анемия. Стеноз подключичной вены слева, хронический рефлюкс-эзофагит, хронический эрозивный гастродуоденит. При выписке пациентке было назначено следующее лечение: 1) иммуносупрессивная терапия: такролимус пролонгированного действия (адваграф) 8 мг в сутки под контролем концентрации такролимуса в крови, метилпреднизолон 4 мг в сутки, микофенолатамофетил 180 мг 2 раза в сутки (при снижении лейкоцитов менее 4 тысяч временно отменить); 2) дезагрегантная терапия: клопидогрел 75 мг в сутки, тромбасс 100 мг в сутки постоянно; 3) гипотензивная терапия: индапамид 2,5 мг в сутки утром, физиотенз 0,4 мг 2 раза в сутки, карведилол 12,5 мг утром, 6,5 мг-вечером, амлодипин 5 мг в сутки-вечер; 4) гастропротективная терапия: омепразол 20 мг 2 раза в сутки; 5) железа III гидроксид полимальтозат (или аналоги) по 100 мг в сутки внутрь в течение 2-3 месяцев, под контролем сывороточного железа в крови; 6) фолиевая кислота 2 мг в сутки; 7) антибактериальная терапия: ципрофлоксацин 500 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней, контроль бактериологического анализа мочи; 8) наблюдение нефролога.

В настоящее время с связи с эпидемиологической обстановкой пациентка наблюдается по месту жительства. Она находится в удовлетворительном состоянии, вовремя проходит плановые обследования, регулярно принимает назначенные препараты. Схема лечения от ноября 2020 года продолжается без изменений. На фоне проводимой терапии наблюдается стабильная динамика состояния пациентки. Показатели креатинина по последним данным составляют в пределах 109,6 мкмоль/л (что соответствует СКФ 53 мл/мин/1,73м²). На УЗИ: правая почка - топография обычная, подвижна, контуры ровные, нечеткие, размерами 65*23 мм паренхима истончена, ЧЛС не расширена, конкрементов нет; левая почка - топография обычная, подвижна, контуры ровные, нечеткие, размерами 67*24 мм, паренхима - истончена, ЧЛС не расширена, визуализируются мелкие кисты. УЗ - признаки сморщенных собственных почек. Область надпочечников не изменена, мочеточники не расширены. Почечный трансплантат: контуры ровные, четкие, размерами 97x 54 мм, толщина паренхимы 16,7 мм, структуры однородная, эхогенность обычная, кортико-медулярная дифференцировка сохранена. ЧЛС не расширена, лоханка до 9 мм (норма); чашечки до 7,0 мм, конкременты не выявлены.

Обсуждение клинического случая

В современном мире наблюдается увеличение числа больных с хронической болезнью почек, в особенности с терминальной стадией. Поэтому «золотым стандартом» в лечении таких пациентов является трансплантация. Данный клинический случай демонстрирует успешность этого метода

лечения. Несмотря на то, что пересадка почки обеспечивает высокое качество жизни у лиц с терминальной стадией хронической почечной недостаточности [2, 4], им рекомендуется пожизненное регулярное наблюдение в центре трансплантации и по месту жительства [3, 4]. Наблюдение за пациентом включает в себя образовательную программу с объяснением режима приема иммуносупрессивных препаратов (в качестве поддерживающей терапии), их потенциальных побочных эффектов. Во время периодических обследований также проводится скрининг, включающий себя регулярный контроль креатинина сыворотки крови, расчетной скорости клубочковой фильтрации, давления крови, экскреции белка мочой. Также пациентам рекомендуется ежегодный скрининг, включающий в себя обследование сердечно-сосудистой системы, рентген грудной клетки, гинекологическое обследование, УЗИ брюшной полости, включая УЗИ собственной и трансплантированной почки. Изменения каких-либо исследуемых параметров с течением времени должны инициировать дальнейшее диагностическое обследование, включая биопсию почки, поиск инфекционных причин и анти-HLA [5, 6]. Постоянное сопровождение амбулаторного этапа специалистами центра трансплантации улучшает прогноз и качество жизни пациентов после операции, а также облегчает раннее выявление реакции отторжения трансплантата, которая может развиваться вследствие осложнений иммуносупрессивной терапии, развития инфекционных осложнений, а также при несоблюдения пациентом режима [3, 8].

Заключение

Данный клинический случай показывает, что проведение радикального лечения терминальной ХБП на фоне врожденной тромбофилии является альтернативой заместительной почечной терапии. Таким образом, трансплантация почки – самый высокоэффективный метод лечения при данной патологии – позволяет восстановить утраченную функцию органа, достичь наиболее высоких показателей выживаемости больных и улучшить качество их жизни.

Литература (references)

1. Лопаткин Н.А., Кучинский И.Н. Лечение острой и хронической почечной недостаточности. – М.: Медицина, 2018. – 272 с. [Lopatkin, N.A., Kuchinskiy N.I. *Lecheniye ostroy i khronicheskoy pochechnoy nedostatochnosti*. Treatment of acute and chronic renal insufficiency. – Moscow: Meditsina, 2018. – 272 p. (in Russian)]
2. Николаев А. Ю., Милованов Ю.С. Лечение почечной недостаточности. – М.: Медицинское информационное агентство, 2016. – 368 с. [Nikolaev, A. Yu., Yu.S Milovanov *Lechenie pochechnoy nedostatochnosti*. Treatment of kidney failure. – Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2016. – 368 p. (in Russian)]
3. Смирнов А.П., Машкина Е.А. Экономическая эффективность трансплантации почки в сравнении с программным гемодиализом у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности // Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. – V.63, N9-2. – С. 31-33. [Smirnov A.P., Mashkina E.A. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. International Research Journal. – 2017. – T.63, №9-2. – P. 31-33. (in Russian)]
4. Томилина Н.А., Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010-2015 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. // Нефрология и диализ. – 2020. – Т.22, № S1. – С. 1-71. [Tomilina N.A., Andrusev A.M., Tomilina N.A., Peregudova N.G., Shinkarev M.B. *Nefrologiya i dializ*. Nephrology and Dialysis. – 2020. – V.22, NS1. – P. 1-71. (in Russian)]
5. Aoki, J. Cardiovascular Disease in Patients with End-Stage Renal Disease on Hemodialysis // Annals of vascular diseases. – 2017. – V.10. – N4. – P. 327-337.
6. Gallieni M., Hollenbeck M., Inston N., et al., Clinical practice guideline on peri- and postoperative care of arteriovenous fistulas and grafts for haemodialysis in adult // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2019. – V.34(Supplement 2). – P. 1-42.
7. Rosselli D. and others Cost-effectiveness of kidney transplantation compared with chronic dialysis in end-stage renal disease // Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation. – 2015. – V.26. – N4. – P. 733-738.

Информация об авторах

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

Бабурина Анастасия Владимировна – студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет». E-mail: nastiababurina@yandex.ru

Комиссаров Александр Сергеевич – студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет». E-mail: komz19.98@mail.ru

Тигунцева Мария Андреевна – студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет». E-mail: masha.tig@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ И ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ
АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ****© Рачеева Ю.В., Плешков В.В., Авчинникова Д.А.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Проведение комплексной оценки клинико-эпидемиологических данных амбулаторных пациентов с коронавирусной инфекцией и влияния получаемой ими фармакотерапии на течение и длительность заболевания, вероятность госпитализации, развитие anosmia, степень поражения легких.

Методика. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт 161 пациента ОГБУЗ «Поликлиника №6» города Смоленска, получавших амбулаторное лечение подтвержденного COVID-19 в период с сентября 2020 г. по октябрь 2021 г. С помощью критерия Кендалла проведен корреляционный анализ между продолжительностью COVID-19 и приемом ряда лекарственных препаратов. Проведено сравнение назначений лекарственных препаратов пациентам с легким, среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, осуществлена оценка достоверности различий с заданной доверительной вероятностью 95% с использованием коэффициента углового преобразования Фишера (ϕ). Оценено влияние назначения ряда лекарственных препаратов на течение заболевания, вероятность развития anosmia, вероятность обширного поражения паренхимы легких, вероятность госпитализации после начала амбулаторного лечения.

Результаты. Противовирусный препарат «Арбидол», назальный спрей «Гриппферон», препараты витаминов С и D, антибактериальные препараты, глюкокортикостероиды и поливитаминные препараты не влияли на продолжительность COVID-19. Anosmia с одинаковой частотой встречалась у пациентов вне зависимости от приема препаратов витамина D, препаратов цинка, препарата «Арбидол», применения назального спрея «Гриппферон». Прием прямых оральных антикоагулянтов, препарата «Арбидол» не снижал вероятность госпитализации. Среди пациентов, получавших «Арбидол» и полоскавших горло растворами антисептиков, чаще отмечалось легкое течение COVID-19. Назначение антибактериальных препаратов, противовирусных препаратов «Арбидол», «Ингавирин», «Кагоцел», «Фавипиравир» не влияло на степень поражения легких.

Заключение. Полученные данные имеют значение для оценки эффективности и целесообразности применения упомянутых в исследовании лекарственных препаратов у пациентов с COVID-19 на амбулаторном этапе лечения, могут быть учтены и использованы в рамках дальнейшего совершенствования тактики амбулаторного лечения больных с COVID-19.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, лекарственная терапия, амбулаторное лечение, поражение легких, anosmia, осложнения COVID-19

**INTEGRATED ASSESSMENT OF CLINICAL DATA AND PHARMACOTHERAPY
IN OUTPATIENTS WITH COVID-19****Racheeva Y.V., Pleshkov V.V., Avchinnikova D.A.***Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia**Abstract*

Objective. The study was conducted to assess the clinical and epidemiologic evidence in outpatients with COVID-19 and influence of received pharmacotherapy on duration, severity of COVID-19, risk of anosmia, risk of hospitalization and grade of lungs lesion.

Methods. A retrospective analysis of medical records of 161 patients underwent out-patient treatment of verified COVID-19 on the basis of "Outpatient Department №6", Smolensk since September 2020 to October 2021 was performed. Using the Kendall correlation criterion, the interdependence of COVID-19 duration and intake of certain drugs with a given 95% confidence interval. The reliability of differences in

drugs prescriptions in patients with various COVID-19 clinical course with a given confidence interval of 95% was determined using the Fisher angular transformation coefficient (ϕ). The impact of certain drugs intake on COVID-19 clinical picture, risk of anosmia, risk of hospitalization and grade of lungs lesion was assessed.

Results. The intake of "Arbidol", ascorbic acid, vitamin D, antibiotics, polyvitamins, glucocorticoids and nasal spray "Grippferon" use had no impact on COVID-19 duration. Anosmia was found in outpatients with the same rate regardless of vitamin D, zinc, "Arbidol" intake and nasal spray "Grippferon" use. Direct oral anticoagulants and "Arbidol" prescription do not decrease the risk of hospitalization. Patients who received "Arbidol" and gargled with antiseptic solutions more often had a light clinical course of COVID-19. The intake of antibiotics, "Arbidol", "Ingavirin", "Kagocel", "Favipiravir" had no impact on the grade of lungs lesion.

Conclusions. Derived results of the research may be taken into consideration estimating an efficiency and suitability of mentioned drugs prescription to outpatients with COVID-19, may be used in further improvement of COVID-19 outpatients treatment strategy.

Keywords: COVID-19, pharmacotherapy, out-patient treatment, lungs lesion, anosmia, COVID-19 complications

Введение

Известно, что в условиях пандемии наибольшая нагрузка по выявлению и ведению пациентов с COVID-19 ложится на специалистов амбулаторно-поликлинического звена, так как около 80% пациентов имеют бессимптомное или легкое течение заболевания [8]. Амбулаторное звено играет важнейшую роль в обеспечении своевременной диагностики COVID-19, ведении пациентов с легкой формой коронавирусной инфекции, назначении соответствующей фармакотерапии и профилактике осложнений.

Согласно ряду недавно проведенных исследований, социально-экономическое бремя коронавирусной инфекции несет глобальные медицинские и экономические последствия. Согласно данным Министерства здравоохранения РФ, существенная часть средств, выделенных в 2020 г. из государственного бюджета на здравоохранение, была распределена на такие медицинские расходы, как затраты на оплату законченного случая COVID-19, составлявшие для легкой формы – 60 000 рублей, среднетяжелой – 140 000 рублей, для тяжелой – 202 000 рублей; среди немедицинских – на выплаты по временной нетрудоспособности (ВН) – около 6,28 млрд. рублей [4].

Учитывая вышеизложенное, представляется целесообразным обеспечение специалистов поликлинического звена современными алгоритмами ведения амбулаторных больных с COVID-19, подразумевающими назначение лекарственных препаратов (ЛП) с доказанной эффективностью с целью предотвращения тяжелого течения и осложнений COVID-19, уменьшения длительности течения заболевания и утраты трудоспособности, профилактики снижения качества жизни после перенесенной коронавирусной инфекции в связи с развитием anosmia и других осложнений.

Цель: провести анализ особенностей клинического течения коронавирусной инфекции при лечении в амбулаторных условиях, оценить влияние получаемой пациентами фармакотерапии на тяжесть заболевания и его длительность, вероятность госпитализации, развитие anosmia, предотвращение обширного поражения легких.

Методика

В исследовании принял участие 161 пациент ОГБУЗ «Поликлиника №6» города Смоленска, получавший амбулаторное лечение подтвержденного COVID-19 в период с сентября 2020 г. по октябрь 2021 г., из них 99 (61,49%) женщины и 62 (38,51%) мужчины. Медиана значений возраста пациентов составила 47 лет (max 81 год, min 18 лет).

Из всей выборочной совокупности у 121 (75,15%) пациента диагностирован COVID-19 легкой степени тяжести, у 27 (16,77%) пациентов – COVID-19 среднетяжелого течения, у 5 (3,11%) пациентов – COVID-19 тяжелого течения. Оставшиеся 8 (4,96%) пациентов не имели в медицинской карте амбулаторного больного результатов лабораторного подтверждения COVID-19 методом ПЦР, однако у них имелась характерная для COVID-19 клиническая картина и рентгенологическое подтверждение диагноза (компьютерная томография (КТ) или обзорная

рентгенография органов грудной клетки (ОГК) с типичной для COVID-19 морфологией изменений в легких с разной степенью выраженности поражения легочной паренхимы.

Амбулаторное лечение пациентов осуществлялось в соответствии с актуальными на момент проведения исследования методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Министерства здравоохранения РФ версий 8-14.

Работа с полученными данными осуществлялась в табличном редакторе Microsoft Excel 2019 с использованием программы анализа данных AtteStat 12.0.5. Все данные, имевшие отличное от нормального распределение (критерий Колмогорова-Смирнова), были подвергнуты статистической обработке с использованием методов из области непараметрической статистики. С помощью критерия Кендалла проведен корреляционный анализ между продолжительностью COVID-19 и назначением различных лекарственных препаратов (ЛП). В ходе сравнения назначений ЛП пациентам с легким течением COVID-19 (121 пациент) и назначений ЛП пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 (35 пациентов) осуществлена оценка достоверности различий в назначениях с заданной доверительной вероятностью 95% с использованием коэффициента углового преобразования Фишера (ϕ): оценено влияние назначения различных ЛП на течение заболевания, развитие аносмии, вероятность обширного поражения паренхимы легких и госпитализации после начала амбулаторного лечения.

Результаты исследования

Анализ анамнестических данных и сопутствующей патологии показал, что 58 (36,02%) пациентов имели в медицинской карте амбулаторного больного записи о сопутствующих заболеваниях, среди которых большинство составляли заболевания сердечно-сосудистой, нервной и пищеварительной систем. У 7 (4,34%) пациентов в медицинской карте амбулаторного больного в качестве сопутствующего заболевания были указаны избыточная масса тела (ИМТ) или ожирение I и II степени, 5 (3,11%) из них были госпитализированы и продолжили лечение COVID-19 в стационарных условиях. У 100% пациентов с тяжелым течением COVID-19 имелась сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ) 2-3 стадий, аритмия).

При сборе эпидемиологического анамнеза 33 (20,49%) пациента указали на продолжительный тесный контакт с людьми, имевшими лабораторно подтвержденный диагноз COVID-19, чаще всего на работе и дома.

Медиана значений продолжительности заболевания составила 15 дней (max 66 дней, min 4 дня). Листок ВН открыл 101 (62,73%) пациент, медиана значений длительности временной нетрудоспособности больных составила 22 дня (max 88 дней, min 8 дней).

Таблица 1. Распределение пациентов выборочной совокупности в зависимости от степени тяжести COVID-19

Показатели	Пациенты с легким течением (n=121)	Пациенты со среднетяжелым течением (n=27)	Пациенты с тяжелым течением (n=5)
Медиана значений возраста, лет	42	51	61
Медиана значений продолжительности заболевания и лечения, дней	15	19	28
Доля госпитализированных	4,13%	40,74%	80%
Доля пациентов с выполненной компьютерной томографией органов грудной клетки	24,79%	66,66%	100%

Базовая лекарственная терапия амбулаторных пациентов включала противовирусные препараты («Арбидол», назальный спрей «Гриппферон», «Ингавирин», «Фавипиравир», «Кагоцел»), противовоспалительную терапию (прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при подъемах температуры тела), витаминотерапию (назначение как препаратов отдельных витаминов, так и поливитаминных препаратов). В отдельных случаях пациентам с

сопутствующими хроническими заболеваниями дыхательной, сердечно-сосудистой и нервной систем с первых дней амбулаторного лечения были назначены антибактериальные препараты (АБП), глюкокортикостероиды (ГКС), прямые оральные антикоагулянты (ПОАК). Подробная структура назначений ЛП представлена на рис. 1.

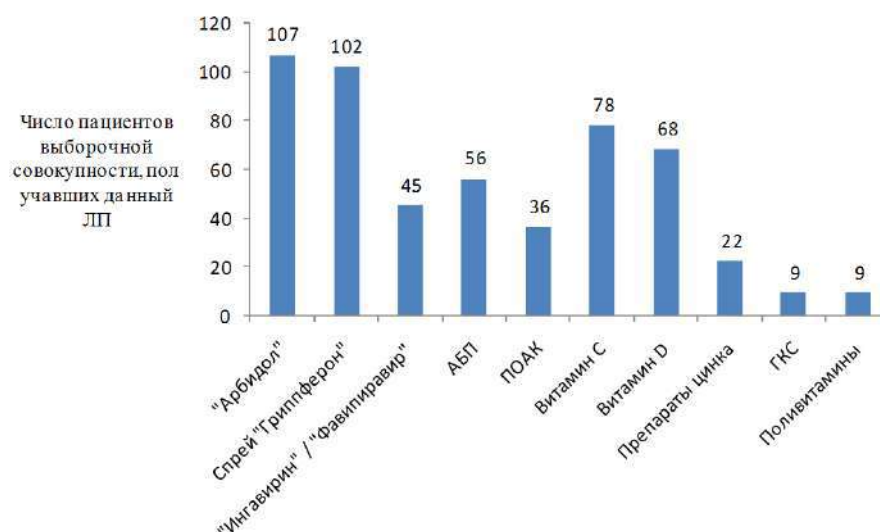


Рис. 1. Структура лекарственной терапии амбулаторных пациентов выборочной совокупности

Следует отметить, что некоторые ЛП были назначены врачами-терапевтами с несоблюдением рекомендованных дозировок, указанных в инструкции ЛП или в актуальных на момент лечения методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Министерства здравоохранения РФ версий 8-14. Данные расхождения в дозах с высокой долей вероятности могли повлиять на результат лечения с приемом конкретного ЛП в указанной врачом дозировке, отразиться на фармакологическом эффекте ЛП и его переносимости пациентом. Вышесказанное было принято во внимание в ходе статистической обработки полученных данных, при анализе результатов и формулировании выводов исследования.

В табл. 2 представлены результаты корреляционного анализа между продолжительностью заболевания и приемом препарата «Арбидол», использованием назального спрея «Гриппферон», приемом витамина С, витамина D, препаратов цинка, назначением АБП, ГКС и поливитаминовых препаратов.

Таблица 2. Корреляционный анализ между продолжительностью COVID-19 и приемом назначенных лекарственных препаратов

Препараты	Назначенная дозировка и кратность применения	Статистическая значимость
«Арбидол»	200 мг 4 раза в сутки	$\tau = -0,02; p \geq 0,05$
Назальный спрей «Гриппферон»	10000 МЕ в 1 мл	$\tau = -0,02; p \geq 0,05$
Препараты витамина С	500-1000 мг в сутки	$\tau = 0,05; p \geq 0,05$
Препараты витамина D	2000 МЕ в сутки	$\tau = 0,13; p \geq 0,05$
Препараты цинка	20-80 мг в сутки	$\tau = 0,12; p \geq 0,05$
Антибактериальные препараты	«Амоксиклав» 500 мг +125 мг 1-2 раза в сутки; азитромицин 500 мг 1-2 раза в сутки; левофлоксацин 500 мг 1 раз в сутки; цефтриаксон 1000 мг внутримышечно 1 раз в сутки	$\tau = 0,11; p \geq 0,05$
Глюкокортикостероиды	Метилпреднизолон 20-50 мг в сутки, преднизолон 20-50 мг в сутки	$\tau = 0,09; p \geq 0,05$
Поливитаминовые препараты	«Компливит» 1 таблетка 1-2 раза в сутки, «Витрум» 1 таблетка 1 раз в сутки	$\tau = -0,007; p \geq 0,05$

Примечание: статистически значимых взаимосвязей не выявлено

Установлено, что среди пациентов, принимавших противовирусный препарат «Арбидол» в дозировке 200 мг с приемом 4 раза в сутки, доля случаев легкого течения COVID-19 (82 пациента) больше, чем доля случаев среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 (15 пациентов) ($\varphi=1,91$; $p<0,05$). У пациентов, полоскавших горло растворами антисептиков («Мирамистин», раствор фурациллина и др.) 3-4 раза в сутки, доля случаев легкого течения COVID-19 (81 пациент) больше, чем доля случаев среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 (6 пациентов) ($\varphi=22,05$; $p<0,05$).

Жалобы на частичную или полную потерю обоняния предъявляли 38 (23,61%) пациентов, из них 4 (2,48%) пациента также отметили потерю вкусовых ощущений. Аносмия чаще отмечалась при легком течении COVID-19 (31 пациент), чем при среднетяжелом и тяжелом течении (7 пациентов) ($\varphi=13,92$; $p<0,05$).

В табл. 3 представлены результаты анализа влияния препаратов витамина D, препаратов цинка, назального спрея «Гриппферон» и препарата «Арбидол» на развитие полной или частичной потери обоняния.

Таблица 3. Влияние некоторых лекарственных препаратов на развитие аносмии

Назначенный лекарственный препарат	Общее число пациентов выборочной совокупности, получавших препарат	Число пациентов с аносмией, получавших препарат	Дозировка и кратность применения	Статистическая значимость
Препараты витамина D	68 (42,23%)	19 (11,81%)	1000-2000 МЕ в сутки	$\varphi=1,29$; $p>0,05$
Препараты цинка	22 (13,66%)	5 (3,11%)	20-80 мг в сутки	$\varphi=0,04$; $p>0,05$
Назальный спрей «Гриппферон»	102 (63,35%)	25 (15,53%)	10000 МЕ в 1 мл	$\varphi=0,03$; $p>0,05$
«Арбидол»	107 (66,46%)	27 (16,77%)	200 мг 4 раза в сутки	$\varphi=0,24$; $p>0,05$

Примечание: прием данных лекарственных препаратов в указанной дозировке и кратности применения не предупреждает снижение или полную потерю обоняния

Таким образом, частичная или полная потеря обоняния с одинаковой частотой встречалась у пациентов выборочной совокупности вне зависимости от приема следующих ЛП: препаратов витамина D в дозировке 1000-2000 МЕ в сутки ($\varphi=1,29$; $p>0,05$); препаратов цинка в различных дозировках ($\varphi=0,04$; $p>0,05$); назального спрея «Гриппферон» 10000 МЕ в 1 мл ($\varphi=0,03$; $p>0,05$); противовирусного препарата «Арбидол» в дозировке 200 мг с приемом 4 раза в сутки ($\varphi=0,24$; $p>0,05$).

АБП различных групп – пенициллинового ряда, фторхинолоны, цефалоспорины – были назначены 56 (34,78%) пациентам с первых дней манифестации COVID-19. Чаще всего пациентам в течение первых 5 суток от начала заболевания назначались следующие АБП: ингибиторозащищенные пенициллины (ИЗП) – «Амоксиклав» 500 мг +125 мг 1-2 раза в сутки; макролиды – азитромицин 500 мг 1-2 раза в сутки; фторхинолоны – 3-его поколения: левофлоксацин 500 мг 1 раз в сутки; цефалоспорины – 3-его поколения: цефтриаксон 1000 мг внутримышечно 1 раз в сутки. Среди принимавших АБП пациентов доля больных с легким течением COVID-19 больше, чем среди не принимавших АБП ($\varphi=7,61$; $p<0,05$). Назначение АБП с первых дней заболевания в ходе амбулаторного лечения не влияло на степень поражения легких и развитие легочных осложнений COVID-19 ($\varphi=3,05$; $p>0,05$).

Прямые оральные антикоагулянты аписабан («Эликвис» в дозировке 2,5-5 мг 1-2 раза в сутки), ривароксабан («Ксарелто» в дозировке 10 мг 1-2 раза в сутки) были назначены 36 пациентам (22,36%). ПОАК с целью профилактики тромбообразования и сопутствующих осложнений существенно чаще назначались пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, чем пациентам с легким течением ($\varphi=3,98$; $p<0,05$). Назначение ПОАК чаще осуществлялось пациентам с КТ-подтвержденным поражением легких ($\varphi=8,33$; $p<0,05$). Выяснено, что начало приема ПОАК с первой недели заболевания не снижает вероятность госпитализации ($\varphi=1,54$; $p>0,05$).

КТ ОГК или обзорная рентгенография ОГК выполнены 55 (34,16%) пациентам, у 51 из них были выявлены КТ-признаки поражения бронхолегочной системы, вероятно вызванной COVID-19, с

разной степенью поражения паренхимы легких: у 37 (22,98%) пациентов были выявлены признаки незначительного поражения, соответствующие степени КТ-1, у 14 (8,69%) пациентов – признаки более массивного поражения легких, соответствующие степеням КТ-2, КТ-3 и КТ-4. У пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ИБС, атеросклероз, поражения клапанов сердца, АГ) при COVID-19 поражение легких наблюдается чаще, чем у пациентов без патологии ССС ($\varphi=6,93$; $p<0,05$).

В табл. 4 продемонстрировано влияние АБП, противовирусных препаратов «Арбидол», «Ингавирин», «Кагоцел», «Фавипиравир» на установленную рентгенологически степень поражения паренхимы легких.

Таблица 4. Оценка влияния лекарственных препаратов на степень поражения легких

Препараты	Назначенная дозировка и кратность применения	Статистическая значимость
Антибактериальные препараты	«Амоксиклав» 500 мг +125 мг 1-2 раза в сутки; азитромицин 500 мг 1-2 раза в сутки; левофлоксацин 500 мг 1 раз в сутки; цефтриаксон 1000 мг внутримышечно 1 раз в сутки	$\varphi=3,05$; $p>0,05$
«Арбидол»	200 мг 4 раза в день	$\varphi=1,12$; $p>0,05$
«Ингавирин»	90 мг 1 раз в день	
«Кагоцел»	12 мг 1-2 раза в день	
«Фавипиравир»	200 мг с приемом по схеме	

Примечание: прием упомянутых лекарственных препаратов в указанной дозировке при данной кратности применения не влияет на объем повреждения легких

В инфекционный госпиталь ОГБУЗ ГКБ №1 г. Смоленска были госпитализированы 20 (12,42%) пациентов, из них 15 женщин и 5 мужчин. Среди госпитализированных пациентов доля больных со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 (15 пациентов) в три раза больше, чем доля пациентов с легким течением COVID-19 (5 пациентов) ($\varphi=4,05$; $p<0,05$). Доля больных с поражением легких в три раза больше (75%) среди госпитализированных пациентов, чем среди продолживших амбулаторное лечение (25,53%) пациентов ($\varphi=4,05$; $p<0,05$). Медиана значений возраста госпитализированных пациентов составила 53 года – на 6 лет больше медианы возраста пациентов всей выборочной совокупности. Назначение препарата «Арбидол» в дозировке 200 мг с приемом 4 раза в сутки не влияло на вероятность госпитализации ($\varphi=0,22$; $p>0,05$).

Своего рода «предиктором» госпитализации у продолживших лечение в инфекционном госпитале ОГБУЗ ГКБ №1 больных можно считать большее значение медианы возраста (53 года) в сравнении с амбулаторными пациентами выборочной совокупности (47 лет). Жалобы в начале амбулаторного лечения и данные физического обследования пациентов, в дальнейшем госпитализированных, не имели значимых особенностей. Повышение температуры тела (от 37,5°C и выше) отмечали в жалобах 12 (7,45%) пациентов, однако данный симптом не являлся патогномоничным для госпитализированных больных ($\varphi=0,26$; $p>0,05$). После стационарного лечения 4 (2,48%) пациента были взяты на диспансерный учет.

Обсуждение результатов исследования

С первых дней пандемии COVID-19 мировое медицинское сообщество начало проводить активный поиск эффективных лекарственных средств для профилактики и лечения коронавирусной инфекции различной степени тяжести, предотвращения развития осложнений. Несмотря на огромный массив накопленных за время пандемии данных, клинических рекомендаций и гайдлайнов, ряд аспектов назначения лекарственной терапии пациентам с коронавирусной инфекцией, в особенности на амбулаторном этапе, остается неоднозначным.

Так, например, вопрос целесообразности назначения антибактериальных препаратов при коронавирусной инфекции остаётся дискуссионным. Отмечается, что несмотря на отсутствие показаний к назначению АБ терапии, более 90% амбулаторных больных получают АБП для лечения COVID-19, причем назначение основывается не на клинико-лабораторных данных, а на самом факте заболевания коронавирусной инфекцией и страхе оставить пациента без назначения; чаще всего используются препараты из группы защищенных аминопенициллинов, макролидов, респираторных фторхинолонов и цефалоспоринов [3].

Опубликованные на сегодняшний день данные не только не позволяют предполагать повышенный риск венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с COVID-19 легкого и среднетяжелого течения, получающих лечение в амбулаторных условиях, но и не дают основания для рутинного применения антитромботических средств в рамках стандартной терапии [5]. Между тем отдельные авторы полагают, что приём пероральных антикоагулянтов амбулаторными пациентами в соответствии с показаниями по сопутствующей патологии снижает вероятность тяжёлого течения и неблагоприятных исходов при коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [1, 7].

Имеется множество противоречивых данных и в отношении противовирусного препарата «Арбидол». Установлено, что в сочетании с симптоматической терапией прием «Арбидола» приводил к более быстрому регрессу лихорадки и кашля, ускорял выздоровление пациентов с COVID-19 [12]; способствовал ускорению элиминации вируса и снижению показателя летальности [23]; значительно повышал уровень сатурации периферической крови, снижал продолжительность госпитализации, улучшал КТ-картину органов грудной клетки [20]. В других работах «Арбидол» не превосходил традиционную поддерживающую терапию по результатам динамики КТ ОГК и скорости клинического выздоровления [19]; не сокращал время элиминации вируса и не снижал риск прогрессирования заболевания [16]; не оказывал существенного влияния на долю тяжелых случаев по сравнению с группой стандартного лечения, не имел преимуществ в отношении продолжительности пребывания в стационаре [18].

Представляет интерес протективное действие противовирусных препаратов на легкие в отношении потенциального снижения объема поражения легочной ткани на фоне приема данных препаратов. Благоприятное влияние фавипиравира на время элиминации вируса, а также лучшие данные КТ (91,43% по сравнению с 62,22%; $p=0,004$) и более высокие показатели улучшения при КТ ОГК были выявлено в исследовании Cai и др. [11]. Применение схемы «стандартная терапия + «Ингавирин» сокращало период достижения клинического улучшения у пациентов с верифицированным COVID-19 среднетяжелого течения, приводило к более быстрому достижению клинического улучшения, адекватного уровня сатурации и положительной интегральной клинической динамике [6]. В проведенном нами исследовании не было выявлено улучшения состояния легких на КТ ОГК на фоне приема фавипиравира и «Ингавирина».

Применение витаминов и биологически активных добавок активно обсуждается в научной литературе как для лечения COVID-19, профилактики тяжелого течения заболевания, так и в составе реабилитационной программы для пациентов с так называемым постковидным синдромом.

Иммунологические и клеточные эффекты витамина D, влияние на предотвращение развития такого жизнеугрожающего состояния как «цитокиновый шторм», возможность уменьшения риска заболеваемости, а также степень тяжести проявлений в условиях нормального уровня витамина D свидетельствуют о возможной эффективности его назначения для профилактики и лечения больных с коронавирусной инфекцией. Тем не менее, опубликованные научные материалы характеризуются крайне осторожными и неоднозначными высказываниями в отношении применения витамина D в клинической практике. Рекомендуется ежедневный пероральный прием витамина D₃ в дозе 5000 МЕ в течение 2 недель в связи с сокращением времени выздоровления при кашле и потере вкусовой чувствительности у пациентов с субоптимальным статусом витамина D и симптомами COVID-19 от легкой до умеренной степени тяжести. Полученные нами данные могут быть соотнесены с результатами рандомизированного контролируемого исследования Sabico et al., в котором не наблюдалось различий в продолжительности госпитализации между группами, принимавшими 5000 МЕ и 1000 МЕ витамина D₃ перорально [21]. Аналогичная картина наблюдается и в отношении витамина С. Американское исследование, включившее 214 амбулаторных пациентов с инфекцией SARS-CoV-2, ежедневно получавших 8000 мг аскорбиновой кислоты, было остановлено досрочно из-за неэффективности данного лечения по сравнению с плацебо [22]. Китайские исследователи напротив заявили об успешном применении высоких доз витамина С внутривенно (10 г в день при среднетяжелом течении и 20 г в день при тяжелом в течение 7-10 дней), благодаря которому продолжительность пребывания в больнице сократилась на 3-5 дней по сравнению с контрольной группой [13]. Суточная дозировка витамина С, получаемая амбулаторными пациентами изученной нами выборочной совокупности, не превышала 1 г в сутки и также не оказывала влияния на продолжительность заболевания.

Многими авторитетными зарубежными и российскими источниками рекомендуется назначение препаратов цинка пациентам с SARS-CoV-2 [22]. Сочетание сульфата цинка с ионофором цинка может повысить эффективность лечения пациентов с COVID-19 [10]; отмечается существенное улучшение объективных и симптоматических показателей уже после 1-го дня терапии высокими дозами цитрата цинка (23 мг элементарного цинка), глюконата цинка (23 мг) и ацетата цинка (15

мг) а также более быстрое выздоровление [15]. В осуществленном нами исследовании не было выявлено сокращения продолжительности заболевания у амбулаторных пациентов с диагнозом COVID-19 при применении глюконата цинка (50 мг) по сравнению со стандартным лечением.

Имеющиеся литературные данные отмечают высокую частоту развития anosмии у амбулаторных пациентов с легким течением COVID-19 [24]. При развитии anosмии рекомендуется проведение у пациентов обонятельных тренингов с одорантами, отмечается положительный эффект препаратов цинка [2]. Имеются исследования, указывающие на потенциальную эффективность витамина D для восстановления обонятельной функции и вкусового восприятия, однако, сами авторы указывают на необходимость увеличения объема выборочной совокупности и проведения более масштабных испытаний [14, 17]. Данных о благоприятном влиянии препаратов «Арбидол» и «Гриппферон» на восстановление обонятельной функции не найдено.

Эффективность местного применения четвертичных аммониевых соединений, в частности, препарата «Мирамистин» при SARS-CoV-2, на которую указывают некоторые фармацевтические обзоры [9], обосновывает полученную нами большую долю случаев легкого течения COVID-19 у пациентов, полоскавших горло раствором антисептика «Мирамистин» 3-4 раза в сутки.

Выводы

1. Медиана значений продолжительности заболевания составила 15 дней; медиана значений длительности ВН больных – 22 дня.
2. На продолжительность заболевания не влиял прием препарата «Арбидол» в дозировке 200 мг с приемом 4 раза в сутки, препаратов витамина С в дозировке 500-1000 мг в сутки, препаратов витамина D в дозировке 2000 мг в сутки, препаратов цинка в дозировке 20-80 мг в сутки, АБП, ГКС и поливитаминных препаратов, использование назального спрея «Гриппферон».
3. Аносмия чаще отмечалась при легком течении COVID-19; частичная или полная потеря обоняния с одинаковой частотой встречалась вне зависимости от приема препаратов витамина D в дозировке 1000-2000 МЕ в сутки, препаратов цинка в различных дозировках, противовирусного препарата «Арбидол» в дозировке 200 мг 4 раза в сутки и применения назального спрея «Гриппферон» 10000 МЕ в 1 мл.
4. При приеме препарата «Арбидол» в дозировке 200 мг 4 раза в сутки, доля случаев легкого течения COVID-19 больше, чем случаев среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19; при полоскании горла растворами антисептиков «Мирамистин», раствор фурацилина, 3-4 раза в сутки, доля случаев легкого течения COVID-19 больше, чем доля случаев среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19.
5. Начало приема ПОАК с первой недели заболевания, назначение препарата «Арбидол» в дозировке 200 мг с приемом 4 раза в сутки не снижало вероятность госпитализации.
6. У пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы при COVID-19 поражение легких наблюдается чаще, чем у пациентов без патологии ССС; назначение АБП с первых дней заболевания, противовирусных препаратов «Арбидол» в дозировке 200 мг с приемом 4 раза в день, «Ингавирин» в дозировке 90 мг с приемом 1 раз в день, «Кагоцел» в дозировке 12 мг с приемом 1-2 раза в день, «Фавипиравир» в дозировке 200 мг с приемом по схеме не влияло на степень поражения легких.
7. Результаты исследования могут быть учтены и использованы в рамках дальнейшего совершенствования тактики амбулаторного лечения больных с COVID-19.

Литература (references)

1. Ануфриева И.С. Прием антикоагулянтов с профилактической целью после лечения новой коронавирусной инфекции на амбулаторном этапе // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2021. – Т.10, №2. – С. 191. [Anufrieva I.S. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy*. Complex problems of cardiovascular diseases. – 2021. – V.10, N.2. – P. 191. (in Russian)]
2. Войтенков В.Б., Екушева Е.В., Лавренова Г.В., Скрипченко Н.В., Бедова М.А., Комазов А.А. Ведение и реабилитация пациентов со стойким нарушением обоняния (гипо- и anosмией) (обзор литературы) // Нервно-мышечные болезни. – 2021. – Т.11, №2. – С. 12-16. [Voitenkov V.B., Ekusheva E.V., Lavrenova G.V., Skripchenko N.V., Bedova M.A., Komazov A.A. *Nervno-myshechnyye bolezni*. Neuromuscular diseases. – 2021. – V.11, N.2. – P. 12-16. (in Russian)]

3. Канаева Т.В., Грашкина М.В., Кароли Н.А. Антибактериальная терапия у пациентов с новой коронавирусной инфекцией на амбулаторном этапе // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т.20, №1. – С. 39-40. [Kanaeva T.V., Grishkina M.V., Karoli N.A. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. Cardiovascular therapy and prevention. – 2021. – V.20, N.1. – P. 39-40. (in Russian)]
4. Колбин А.С., Белоусов Д.Ю., Гомон Ю.М., Балыкина Ю.Е., Иванов И.Г. Социально-экономическое бремя COVID-19 в Российской Федерации // Качественная клиническая практика. – 2020. – №1. – С. 35-44. [Kolbin A.S., Belousov D.Yu., Gomon Yu.M., Balykina Yu.E., Ivanov I.G. *Kachestvennaja klinicheskaja praktika*. Qualitative clinical practice. – 2020. – N.1. – P. 35-44. (in Russian)]
5. Лобастов К.В., Порембская О.Я., Счастливцев И.В. Эффективность и безопасность применения антитромботической терапии при COVID-19 // Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. – 2021. – Т.18, №2. – С. 17-30. [Lobastov K.V., Poremskaya O.Ya., Shchastyantsev I.V. *Stacionarozameshchajushhie tehnologii: Ambulatornaja hirurgija*. Inpatient replacement technologies: Outpatient surgery. – 2021. – V.18, N.2. – P. 17-30. (in Russian)]
6. Малявин А.Г., Крихели Н.И., Рогова И.В., Асадулин П.О., Кучер С.А., Харьковский В.А. Терапия пациентов с COVID-19: результаты оценки эффективности и безопасности включения препарата Ингавирин® в схему рекомендованной стандартной терапии в реальной клинической практике // Терапия. – 2021. – №5. – С. 22-32. [Malyavin A.G., Krikheli N.I., Rogova I.V., Asadulin P.O., Kucher S.A., Kharkiv V.A. *Terapija*. Therapy. – 2021. – N.5. – P. 22-32. (in Russian)]
7. Руженцова Т.А., Хавкина Д.А., Чухляев П.В., Гарбузов А.А., Плоскирева А.А. Влияние антикоагулянтной терапии на течение COVID-19 у коморбидных пациентов // Вопросы вирусологии. – 2021. – Т.66, №1. – С. 40-46. [Ruzhentsova T.A., Khavkina D.A., Chukhlyayev P.V., Garbuzov A.A., Ploskireva A.A. *Voprosy virusologii*. Questions of virology. – 2021. – V.66, N.1. – P. 40-46. (in Russian)]
8. Сыров А.В., Стуров Н.В., Колупаев В.Е. Диагностика COVID-19 в амбулаторных условиях // Трудный пациент. – 2020. – Т.18, №5. – С. 6-9. [Syrov A.V., Sturov N.V., Kolupaev V.E. *Trudnyj pacient*. Difficult patient. – 2020. – V.18, N.5. – P. 6-9. (in Russian)]
9. Baker N., Williams A.J., Tropsha A., Ekins S. . Repurposing Quaternary Ammonium Compounds as Potential Treatments for COVID-19 // Pharmaceutical Research. – 2020. – V.37, N6. – P. 104.
10. Brown K.H., Hambidge K.M., Ranum P., Zinc Fortification Working Group. Zinc fortification of cereal flours: current recommendations and research needs // Food and nutrition bulletin. – 2010. – N1. – P. 62-74.
11. Cai Q, Yang M., Liu D., Chen J., Shu D., Xia J. et al. Experimental treatment with favipiravir for covid-19: an open-label control study // Engineering (Beijing). – 2020. – V.6, N10. – P. 1192-1198.
12. Chen Y., Yao M., Fang Z., Lv X., Deng M., Wu Z. A Study On Clinical Effect Of Arbidol Combined With Adjuvant Therapy On COVID-19 // Journal of Medical Virology. – 2020. – V.92, N11. – P. 2702-2708.
13. Cheng R. Hospital treatment of serious and critical COVID-19 infection with high-dose vitamin C. URL: <http://www.drwlc.com/blog/2020/03/18/hospital-treatment-of-serious-and-critical-covid-19-infection-with-high-dose-vitamin-c/>
14. Elibol E., Baran H. The relation between serum D-dimer, ferritin and vitamin D levels, and dysgeusia symptoms, in patients with coronavirus disease 2019 // The Journal of Laryngology & Otology. – V.135, N1. – P. 45-49.
15. Finzi E. Treatment of SARS-CoV-2 with high dose oral zinc salts: a report on four patients // International journal of infectious diseases. – 2020. – V.99. – P. 307-309.
16. Huang D., Yu H., Wang T., Yang H., Yao R., Liang Z. Efficacy and safety of umifenovir for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and metaanalysis // Journal of medical virology. – 2021. – V.93, N1. – P. 481-490.
17. Kruse R.A., Cambron J.A. A possible correlation between vitamin D deficiency and loss of smell: 2 case reports // Journal of chiropractic medicine. – 2011. – V.10, N4. – P. 310-315.
18. Li Y, Xie Z, Lin W. et al. Efficacy and safety of Lopinavir/Ritonavir or Arbidol in adult patients with mild/moderate COVID-19: an exploratory randomized controlled trial // Med (New York, N.Y.). – 2020. – V.1, N1. – P. 105-113.
19. Lian N., Xie H., Lin S. et al. Umifenovir treatment is not associated with improved outcomes in patients with coronavirus disease 2019: a retrospective study // Clinical microbiology and infection: the official publication of European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. – 2020. – V.59, N5. – P. 378-385.
20. Nojomi M., Yassin Z., Keyvani H. et al. Effect of Arbidol (Umifenovir) on COVID-19: a randomized controlled trial // BMC infectious diseases. – 2020. – V.20, N1. – P. 954.
21. Sabico, S., Enani, M.A., Sheshah E. et al. Effects of a 2-Week 5000 IU vs. 1000 IU Vitamin D3 Supplementation on Recovery of Symptoms in Patients with Mild to Moderate Covid-19: A Randomized Clinical Trial // Nutrients. – 2021. – V.13, N7. – P. 2170.
22. Thomas S., Patel D., Bittel B., Wolski K. et al. Effect of High-Dose Zinc and Ascorbic Acid Supplementation vs Usual Care on Symptom Length and Reduction Among Ambulatory Patients With SARS-CoV-2 Infection: The COVID A to Z Randomized Clinical Trial // JAMA Network Open. – V.4, N2. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0369.

23. Wang Z., Yang B., Li Q., Wen L., Zhang R. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China // *Clinical Infectious Diseases*. – 2020. – V.71, N15. – P. 769-777.
24. Yan C. H., Faraji F., Prajapati D. P., Ostrander B. T., DeConde A. S. Self-Reported Olfactory Loss Associates with Outpatient Clinical Course in COVID-19 // *International Forum of Allergy and Rhinology*. – 2020. – V.10, N7. – P. 821-831.

Информация об авторах

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

Плешков Владимир Владимирович – студент 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: pleshkoff_2.0@mail.ru

Авчинникова Дарья Андреевна – студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: avch13D@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ИХ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ**© Виноградова Е.В., Майорова А.В., Базина И.Б., Козырев О.А., Павлова М.В., Кречикова Д.Г.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Изучить факторы риска, распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, а также возможность их коррекции у больных псориатическим артритом (ПсА).

Методика. Проанализированы 70 историй болезни пациентов, находившихся на лечении в Смоленском областном ревматологическом центре. Диагноз ПсА поставлен в соответствии с классификационными критериями. Лабораторные исследования выполнялись в централизованной лаборатории по стандартным методикам. Полученные данные на каждого пациента внесены в таблицу Excel и в последующем проведен статистический анализ с помощью программы SPSS 20.0. Сравнение количественных показателей выполнялось с помощью критерия Стьюдента для независимых выборок (в случае нормального распределения показателя). Оценка ассоциативных связей оценивалась с помощью корреляционного анализа (для количественных показателей – критерий Пирсона, ранговых – Спирмена).

Результаты. Обследовано 70 пациентов с ПсА, средний возраст $53,8 \pm 11,9$ лет. Женщин было 37,1%, мужчин 62,9%. Длительность заболевания составила $9,3 \pm 7,5$ лет. Индекс массы тела (ИМТ) составил в среднем $32,6 \pm 13,8$ кг/м². ИМТ > 25 выявлен у 78,6%. АГ страдали 81% больных ПсА, инсульт перенесли 7,1% пациентов. СД имели в анамнезе 22,9%. Стабильная стенокардия напряжения 2-3 функционального класса диагностирована у 28,6%, перенесли инфаркт миокарда 4,3%, нарушения ритма в виде постоянной формы фибрилляции предсердий имели также 4,3% больных, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей - 2,8%. Общий холестерин составил в среднем $5,72 \pm 1,1$ ммоль/л, ХС > 5,0 ммоль/л был у 74,3% пациентов. Уровень глюкозы составил $5,6 \pm 0,9$ ммоль/л; скорость клубочковой фильтрации - $106,7 \pm 30,8$ мл/мин. С-реактивный белок, как один из показателей активности воспалительного процесса, был значительно повышен - $39,2 \pm 2,4$ ЕД/л. Женщины с ПсА намного чаще страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями, по сравнению с мужчинами.

Заключение. У больных ПсА высока частота сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, что связано с факторами риска, аутоиммунным воспалением и влиянием терапии ревматических заболеваний. Основными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний являются артериальная гипертония, ожирение, гиперлипидемия. У женщин сердечно-сосудистый риск выше, чем у мужчин, т.к. чаще встречается артериальная гипертония, сахарный диабет, ОНМК. Необходима оценка кардиоваскулярного риска на всех этапах лечения больных, коррекция факторов риска с использованием базисных препаратов, антигипертензивной и гиполипидемической терапии.

Ключевые слова: псориатический артрит, сердечно-сосудистые заболевания, кардиоваскулярный риск

CARDIOVASCULAR DISEASES AND THEIR COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS**Vinogradova E.V., Mayorova A.V., Bazina I.B., Kozyrev O.A., Pavlova M.V., Krechikova D.G.**
*Smolensk State Medical University, 28 Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia**Abstract*

Objective. To study risk factors, prevalence of cardiovascular diseases as well as ways of their mitigation in patients with PsA.

Methods. A total of 70 medical records of patients with PsA treated at Smolensk Regional Rheumatological Center were analyzed. PsA was established based on classification criteria. Lab tests were performed in a central laboratory using standardized methodology. All data collected were entered into Excel followed by statistical analysis with SPSS 20.0 software. Qualitative data was analyzed with Student's test for independent samples (in case of normal distribution). Assessment of correlation between factors was done using correlation analysis (Pearson's chi-squared test or Spearman's test).

Results. A total of 70 patients with PsA were analyzed, of them women were 37.1%, men – 62.9% Mean age was 53.8 ± 11.9 years. Duration of disease was 9.3 ± 7.5 years. Average body mass index was 32.6 ± 13.8 kg/m² and 78.6% of patients had BMI > 25. Arterial hypertension was identified in 81.0% of patients, diabetes – in 22.9%. Stroke was found in records of 7.1% of patients. Stable angina pectoris of II-III functional class was noted in 28.6% of patients, myocardial infarction – 4.3%, persistent atrial fibrillation – 4.3%, occlusive atherosclerosis of lower limb vessels – 2.8%. Average level of total cholesterol was 5.72 ± 1.1 mmol/L, and 74.3% patients had cholesterol > 5.0 mmol/L. Average glucose level was 5.6 ± 0.9 mmol/L; glomerular filtration rate – 106.7 ± 30.8 mL/min. C-reactive protein as an indicator of inflammation was significantly increased and was 39.2 ± 2.4 mg/L on average. Women with PsA had higher frequency of cardiovascular diseases comparing to men.

Conclusions. Patients with PsA have high frequency of cardiovascular diseases as well as their complications which due to risk factors, autoimmune inflammation and influence of antirheumatic therapy. Major risk factors of cardiovascular diseases are increased blood pressure, obesity, and hyperlipidemia. Cardiovascular risks are higher in women than in men due to higher incidence of arterial hypertension, diabetes, and stroke. An assessment of cardiovascular risks is required during treatment, as well as their mitigation with baseline therapy, prescription of antihypertensives and cholesterol-lowering drugs.

Keywords: psoriatic arthritis, cardiovascular diseases, cardiovascular risk

Введение

Снижение продолжительности жизни больных с ревматическими заболеваниями (РЗ) остается актуальной проблемой современной ревматологии, несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и лечения. Одной из основных причин летальности при хронических воспалительных артритах, прежде всего псориатическом артрите (ПсА), являются сердечно-сосудистые катастрофы (инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, внезапная сердечная смерть), обусловленные ранним развитием и быстрым прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов [8, 11]. Риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при ПсА значительно выше, чем в общей популяции. Увеличение кардиоваскулярной летальности обусловлено накоплением традиционных факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ); хроническим воспалением/аутоиммунными нарушениями, составляющими основу патогенеза этих заболеваний; побочными эффектами противоревматической терапии [6].

Цель работы – изучить факторы риска, распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, а также возможность их коррекции у больных ПсА.

Методика

Проанализированы 70 историй болезни пациентов, находившихся на лечении в Смоленском областном ревматологическом центре. Диагноз ПсА поставлен в соответствии с классификационными критериями [4]. Лабораторные исследования выполнялись в централизованной лаборатории по стандартным методикам.

Полученные данные на каждого пациента внесены в таблицу Excel и в последующем проведен статистический анализ с помощью программы SPSS 20.0. Проведено вычисление частот встречаемости признаков, 95% ДИ; определение средних значений (M) и стандартной ошибки среднего (m) для количественных признаков. Сравнение частот выполнено с помощью критерия χ^2 . Сравнение количественных показателей выполнено с помощью критерия Стьюдента для независимых выборок (в случае нормального распределения показателя). Оценка ассоциативный связей оценивалась с помощью корреляционного анализа (для количественных показателей – критерий Пирсона, ранговых – Спирмена).

Результаты исследования

Обследовано 70 пациентов с ПсА, средний возраст $53,8 \pm 11,9$ лет. Женщин было 37,1%, мужчин 62,9%. Длительность заболевания составила $9,3 \pm 7,5$ лет.

Периферический полиартритический вариант ПсА наблюдался у 70% пациентов, ПсА с поражением позвоночника – у 30%. Поражение ногтей отмечено у 12,9%. Антиген гистосовместимости HLA B27 был обнаружен у 21,4% больных. Индекс массы тела (ИМТ) составил в среднем $32,6 \pm 13,8$ кг/м². ИМТ > 25 выявлен у 78,6%. Артериальной гипертензией (АГ) страдали 81% больных ПсА, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) перенесли 7,1% пациентов. Сахарный диабет (СД) имели в анамнезе 22,9%. Стабильная стенокардия напряжения 2-3 функционального класса диагностирована у 28,6%, переносили инфаркт миокарда (ИМ) 4,3%, нарушения ритма в виде постоянной формы фибрилляции предсердий имели также 4,3% больных, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей – 2,8%.

Общий холестерин (ОХ) составил в среднем $5,72 \pm 1,1$ ммоль/л, ХС > 5,0 ммоль/л был у 74,3% пациентов. Уровень глюкозы составил $5,6 \pm 0,9$ ммоль/л; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – $106,7 \pm 30,8$ мл/мин. С-реактивный белок, как один из показателей активности воспалительного процесса, был значительно повышен – $39,2 \pm 2,4$ ЕД/л. Таким образом, среди ФР ССЗ наиболее часто в группе пациентов ПсА встречались АГ, ожирение, гиперлипидемия. Проводимое лечение пациентов с ПсА складывалось из нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (100%), метотрексата (82,8%), сульфасалазина (64,3%); генно-инженерные препараты получали 7,1%.

При анализе ФР в зависимости от половой принадлежности возраст мужчин и женщин был сопоставим: $51,8 \pm 12$ лет и $57,6 \pm 11,0$ лет соответственно.

Таблица. Факторы риска и осложнения сердечно-сосудистых заболеваний у больных псориазическим артритом в зависимости от пола

ФР и осложнения сердечно-сосудистых заболеваний	Мужчины	Женщины
Индекс массы тела (кг/м ²)	$28,4 \pm 6,3$	$33,6 \pm 7,6^*$
АГ (%)	56	80,8
Перенесенные ОНМК (%)	1,5	15,4
СД (%)	9,4	42,3
Стабильная стенокардия напряжения (%)	12,5	34,5
Постинфарктный кардиосклероз (%)	3,11	-
Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей (%)	1,5	3,8
Фибрилляция предсердий, постоянная форма (%)	1,5	3,8
Общий ХС (ммоль/л) М±m	$5,7 \pm 1,1$	$5,8 \pm 1,2$
Глюкоза (ммоль/л) М±m	$5,7 \pm 0,6$	$5,7 \pm 0,9$
С-реактивный белок ЕД/л М±m	$39,5 \pm 3,4$	$38,9 \pm 2,7$
Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин) М±m	$112,0 \pm 29,3$	$105,6 \pm 36,7$
Мочевая кислота (мкмоль/л) М±m	$339,1 \pm 95,6$	$260,2 \pm 76,3^*$

Примечание: * – $p < 0,01$

Женщины с ПсА намного чаще страдали ССЗ, по сравнению с мужчинами (таблица 1). Намного выше распространенность у женщин АГ и ее осложнения в виде перенесенного ОНМК, СД, стабильной стенокардия напряжения, облитерирующего атеросклероз сосудов нижних конечностей. ИМТ у женщин достоверно выше, чем у мужчин ($< 0,01$) (табл. 1). Только среди мужчин были пациенты, перенесшие ИМ. Уровень мочевой кислоты у мужчин достоверно выше ($p < 0,01$). ИМТ у мужчин имел прямую корреляцию с уровнем глюкозы ($p < 0,05$), с уровнем СКФ ($p < 0,05$) и уровнем мочевой кислоты ($p < 0,05$). Таким образом, у женщин, страдающих ПсА, в большей степени имеется сочетание неблагоприятных факторов, ведущих к развитию и прогрессированию атеросклероза и ССО.

Обсуждение результатов исследования

В развитии ССО подчеркивается важная роль традиционных ФР (АГ, дислипидемия, курение) [7], однако при их исключении риск атеросклеротического поражения сосудов при ревматических заболеваниях остается высоким. Это дает основание предполагать, что хроническое воспаление

вносит свой вклад в ускоренное развитие атеросклероза и его осложнений [10]. У обследованных пациентов с ПсА также преобладали традиционные ФР: АГ, ожирение и гиперлипидемия.

Воспаление, с одной стороны, играет существенную роль в «дестабилизации» атеросклеротической бляшки и развитии атеротромботических осложнений, с другой – усугубляет выраженность традиционных ФР. В нашем исследовании у пациентов выявлен высокий уровень С-реактивного белка, как основного показателя воспаления. В настоящее время имеются сведения о том, что при ПсА хроническое аутоиммунное воспаление негативно модифицирует традиционные ФР, прежде всего АГ и липидный спектр крови, и потенцирует их вклад в развитие и прогрессирование атеросклероза и ССО [2]. В итоге АГ и дислипидемия (ДЛП) в тесной взаимосвязи с аутоиммунными воспалительными реакциями являются ведущими факторами прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов и структурно-функционального поражения ССС у больных ПсА. Ряд исследований позволяет предположить, что ПсА является независимым ФР развития АГ [1, 5]. АГ у обследованных нами пациентов выявлена у 81%. Многочисленные исследования показали, что факторами, которые наиболее тесно ассоциировались с развитием АГ у больных ПсА, являлись: возраст пациентов, длительный и бесконтрольный прием НПВП. Среди изучаемых нами больных 100% длительно принимали НПВП.

Использование базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) снижает риск ССО [9]. Обследованные больные ПсА получали метотрексат (82,8%) и сульфасалазин (64,3%). Лечение ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) ассоциируется с подавлением продукции «провоспалительных» и «проатерогенных» медиаторов, играющих ключевую роль воспаления в развитии ССО. Ингибиторы ФНО- α снижают риск развития сердечно-сосудистых событий [3]. Только 7,1% наших пациентов получали ингибиторы ФНО- α .

Не существует международной унифицированной модели оценки кардиоваскулярного риска. В связи с отсутствием данных о предпочтительном использовании той или иной модели подсчета риска ССО его оценка и коррекция традиционных ФР должны проводиться согласно национальным рекомендациям. В России рекомендуется использовать таблицу SCORE. К ФР ССЗ, обусловленных наличием РЗ, относят длительность, тяжесть заболевания (наличие внесуставных проявлений), высокая активность воспалительного процесса. У обследованных пациентов с ПсА длительность заболевания была $9,3 \pm 7,5$ лет. Поражение позвончника отмечалось у 30% больных. Средний уровень СРБ составил $39,2 \pm 2,4$ ЕД/л. При воспалительных артритах возможна переоценка кардиоваскулярного риска, поскольку в эпидемиологических исследованиях не всегда адекватно проводилась поправка на традиционные ФР, социальный статус, физическую активность пациента и др. Поэтому при подсчете риска ССО у больных РЗ рекомендуется увеличивать значения риска в 1,5 раза при наличии 2 из 3 перечисленных ФР: длительность РЗ >10 лет [3].

У обследованных женщин, больных ПсА, ССЗ и осложнения, такие как АГ, СД, стабильная стенокардия напряжения, перенесенные ОНМК, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей встречается значительно чаще, чем у мужчин. Однако, перенесенный ИМ отмечался только у мужчин. По данным литературы, наибольший абсолютный риск сердечно-сосудистой смерти наблюдается у пожилых мужчин с РЗ, тогда как высокие значения относительного риска характерны для молодых женщин [12].

Модели подсчета кардиоваскулярного риска должны быть адаптированы для больных РЗ. Необходимо проводить тщательное мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы в течение всего периода лечения РЗ нестероидными противовоспалительными препаратами у больных, имеющих высокий кардиоваскулярный риск [3].

Выводы

1. У больных ПсА высока частота сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений, что связано с факторами риска, аутоиммунным воспалением и влиянием терапии РЗ. Основными факторами риска ССЗ являются АГ, ожирение, гиперлипидемия.
2. У женщин сердечно-сосудистый риск выше, чем у мужчин, т.к. чаще встречается АГ, СД, ОНМК.
3. У больных ПсА необходима оценка кардиоваскулярного риска на всех этапах лечения больных, коррекция ФР с использованием базисных препаратов, антигипертензивной и гиполипидемической терапии.

Литература (references)

1. Каратеев А.Е. Дестабилизация артериальной гипертензии как осложнение терапии нестероидными противовоспалительными препаратами // Современная ревматология. – 2018. – Т.2, N12. – С. 64-72. [Karateev A.E. Destabilized hypertension as a complication of therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the importance of the problem. *Sovremennaya Revmatologiya // Modern Rheumatology Journal*. – 2018. – V.3, N12. – P. 64-72. (in Russian)]
2. Князева Л.А., Дамьянов Н., Князева Л.И. и др. Влияние голимумаба на иммунологические маркеры метаболизма костной ткани и артериальную ригидность у больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т.3, N56. – С. 286-92. [Knyazeva L.A., Damjanov N., Knyazeva L.I. I dr. Effect of golimumab on immunological markers for bone metabolism and on arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno Prakticheskaya Revmatologiya // Rheumatology Science and Practice*. – 2018. – V.3, N56. – P. 286-92. (in Russian)]
3. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Рекомендации по снижению кардиоваскулярного риска пациентов с воспалительными артритами (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги) // Современная ревматология – 2010. – N1. – С. 7-11. [Popkova T.V., Novikova D.S., Nasonov E.L. Rekomendacii po snisheniyu kardiovaskuliarnogo riska patcientov s vospalitelnimi artritami. *Sovremennaya Revmatologiya*. – 2010. – N1. – P. 7-11. (in Russian)]
4. Ревматология: Клинические рекомендации / Под ред. акад. РАМН Е.Л.Насонова. – 2-е изд., испр. и доп. – М.:ГЕОТАР-Медиа, 2010. – 752 с. [Rvmatologiya. Clinicheskie rekomendacii / Pod red. acad. RAMN E.L.Nasonova. – 2-e izd., - M.GEOTAR-Media, 2010. – 752 p. (in Russian)]
5. Янышева АВ, Бадокин ВВ. Псориатический артрит и риск развития кардиоваскулярной патологии // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – N6. – С. 8-12. [Janysheva AV, Badokin VV. Psoriatic arthritis and risk of developing cardiovascular pathology. *Sibirskiy Medicinskiy Zhurnal*. – 2008. – N6. – P. 8-12 (in Russian)]
6. Gazi I.F., Boumpas D.T., Mikhailidis D.P. et al. Clustering of cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: the rationale for using statins // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2007. – N25. – P. 102-111.
7. Goodson N.J., Silman A.J., Pattison D.J. et al. Traditional cardiovascular risk factors measured prior to the onset of inflammatory polyarthritis // *Rheumatology*. – 2004. – N43. – P. 731-736.
8. Meune C., Touze E., Trinquart L. et al. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies // *Rheumatology*. – 2009. – N48. – P. 35-40.
9. Naranjo A., Sokka T., Descalzo M.A. et al. QUEST-RA Group. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study // *Arthritis Research & Therapy*. – 2008. – P. 35-40.
10. Montecucco F., Mach F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis // *Rheumatology*. – 2009. – N48. – P.11-22.
11. Sokka T., Abelson B., Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2008. – N26. – V.51. – P. 35-61.
12. Solomon D.H., Goodson N.J., Katz J.N et al. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2006. – N65. – P. 1608-1612.

Информация об авторах

Виноградова Елизавета Владимовна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: elizavetavinogradova0312@mail.ru

Майрова Антонина Владимировна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ant.maiorowa@yandex.ru

Базина Ирина Борисовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: billy-boss@mail.ru

Козырев Олег Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: oak02@yandex.ru

Павлова Марина Владимировна – ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Wedmashka007@rambler.ru

Кречикова Диана Григорьевна – кандидат медицинских наук, заведующая Областным ревматологическим центром на базе НУЗ «Отделенческая больница на станции Смоленск ОАО «РЖД». E-mail: dianasm@list.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 613.6.02

3.1.18 Внутренние болезни 3.2.4 Медицина труда

DOI: 10.37903/vsgma.2022.2.12

EDN: MFBAHX

ЭПИДЕМИОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА ЗАРАЖЕНИЯ COVID-19 И МЕРЫ ЗАЩИТЫ ПЕРСОНАЛА МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

© Мешков Н.А., Вальцева Е.А., Фесюн А.Д., Яковлев М.Ю., Рачин А.П.

*Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии, Россия, 121099, Москва, ул. Новый Арбат, 32**Резюме*

Цель. Изучение и анализ публикаций о факторах риска для здоровья и мерах защиты МР, оказывающих медицинскую помощь пациентам с COVID-19.

Методика. Выполнены анализ и обобщение данных публикаций, посвященных изучению факторов риска заражения МР коронавирусной инфекцией и безопасности их труда, систематизация исходных данных, визуализация результатов и статистический анализ.

Результаты. Среди структурных подразделений лечебно-профилактических учреждений, оказывающих медицинскую помощь пациентам с COVID-19, риск инфицирования МР в палатах общего профиля выше, чем в отделениях неотложной помощи и интенсивной терапии соответственно в 4,38 ($p < 0,001$) и 15,40 ($p < 0,001$) раза. Выявлена связь между возрастом и риском инфицирования SARS-CoV-2 ($r = 0,998$; $p = 0,039$). Вероятность заражения в возрасте 40–49 лет выше, чем в группах 30–39 (OR=1,24; $p = 0,317$) и 20–29 (OR=1,48; $p = 0,090$) лет. Ранжирование факторов риска по степени опасности выявило следующую последовательность: нерегулярность или отсутствие инструктажа (OR=3,94; $p < 0,001$); процедуры, генерирующие аэрозоль (OR=1,75; $p < 0,001$); биологический материал пациентов (OR=1,52; $p < 0,001$). Воздушно-капельный путь передачи COVID-19 является основным при контакте с пациентами и при проведении аэрозоль-генерирующих процедур.

Заключение. Безопасность МР – одна из важнейших мер для обеспечения функционирования системы здравоохранения. Факторами риска инфицирования COVID-19 являются нарушение эпидемиологического режима, недостаточная обеспеченность средствами индивидуальной защиты, их адекватность условиям труда и нарушение порядка использования, продолжительность рабочей смены, избыточная физическая и психоэмоциональная нагрузка, усталость. Охрана и безопасность труда обеспечивается осуществлением санитарно-эпидемиологического надзора за гигиеной труда МР и проведением оперативной оценки риска инфицирования SARS-CoV-2 на рабочих местах.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция COVID-19, факторы риска инфицирования, медицинские работники, безопасность труда

EPIDEMIOLOGICAL AND ENVIRONMENTAL HEALTH ASSESSMENT OF RISK FACTORS FOR CONTRACTING COVID-19 AND MEASURES FOR PROTECTING EMPLOYEES OF HEALTHCARE ORGANIZATIONS

Meshkov N.A., Valtseva E.A., Fesyun A.D., Yakovlev M.Yu., Rachin A.P.

*National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 32, Novyi Arbat St., Moscow, Russia**Abstract*

Objective. To study and analyze publications on health risk factors and protective measures for healthcare workers dealing with COVID-19 patients.

Methods. We have analyzed and summarized a set of publications dealing with risk factors for contracting the coronavirus infection among healthcare workers and their workplace safety, as well as organized initial data, visualized results and performed statistical analysis.

Results. Analysis of different departments of hospitals providing medical care to COVID-19 patients showed that the risk of contracting the disease for healthcare workers is 4.38 ($p < 0.001$) and 15.40 ($p < 0.001$) higher in general care units than in emergency and intensive care units, respectively. Also, a correlation was found between the age and the risk of contracting SARS-CoV-2 ($r = 0.998$; $p = 0.039$). The probability of developing COVID-19 among HWs aged 40-49 is higher than among those aged 30-39 ($OR = 1.24$; $p = 0.317$) and 20-29 ($OR = 1.48$; $p = 0.090$). When ranked by probability of developing the disease, the risk factors are as follows: no regular training or total lack of special training ($OR = 3.94$; $p < 0.001$); aerosol-generating procedures ($OR = 1.75$; $p < 0.001$); and biological materials obtained from patients ($OR = 1.52$; $p < 0.001$). Airborne transmission is the main way of transmission when HWs come into contact with patients or perform aerosol-generating procedures.

Conclusions. Protecting HWs is crucial for the proper functioning of the healthcare system. Risk factors for contracting COVID-19 include violation of safety regulations, insufficient supply of personal protective equipment, its inappropriateness to working conditions, and its misuse, as well as shift length, physical, emotional and psychological stress, and fatigue. Workplace safety can be ensured by providing HWs with occupational health and safety supervision and carrying out prompt assessment of risks for contracting SARS-CoV-2 at workplace.

Keywords: COVID-19 coronavirus infection, risk factors for contracting COVID-19, healthcare workers, occupational safety

Введение

Пандемия коронавирусной болезни (COVID-19) оказала значительное влияние на системы здравоохранения во всем мире, поскольку медицинские работники, находясь на переднем крае этого кризиса, контактируют в процессе диагностики и лечения с пациентами с COVID-19 или инфекционными материалами и подвергаются повышенному риску заражения этим заболеванием. Несмотря на то, что пандемия подходит к завершению, существует вероятность появления нового более опасного штамма вируса, вследствие его постоянной мутации.

В связи с этим проблема защиты и охраны здоровья медицинских работников от заражения коронавирусной инфекцией продолжает оставаться актуальной.

Генеральный директор ВОЗ д-р Тедрос Адханом Гебрейесус заявил: «Ни одна страна, больница или медицинское учреждение не смогут обеспечить безопасность пациентов, если не будет обеспечена безопасность медицинского персонала».

Цель исследования – изучение, анализ и обобщение научных и других публикаций, содержащих информацию о факторах риска для здоровья медицинских работников, оказывающих медицинскую помощь пациентам с коронавирусной инфекцией, и мерах их защиты от этой болезни.

Методика

Выполнен обзор, анализ и обобщение отечественных и зарубежных публикаций, посвященных изучению факторов риска инфицирования медицинских работников (МР), работающих в медицинских учреждениях в условиях возможного заражения коронавирусной инфекцией COVID-19, и безопасности их труда, а также анализ российских и зарубежных методических документов за 2020-2021 гг. Поиск литературных источников с использованием ключевых запросов, таких как «COVID-19», «пандемия», «врачи», «медицинские работники», «медицинский персонал», «заболеваемость» и «смертность» проводился в поисковых системах PubMed, SCOPUS, Google Scholar, Elibrary.ru и Cyberleninka.

Систематизация исходных данных и визуализация полученных результатов выполнялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 10.0 (разработчик – StatSoft.Inc). Для оценки ассоциативных связей между количественными показателями использовался коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты исследования

Первое исследование количества МР, заразившихся или умерших от COVID-19 во всем мире, было представлено 5 июня 2020 г. [11]. По данным этого исследования в Европе зарегистрировано

наибольшее количество заболеваний и смертей при самой низкой летальности. Коронавирусная инфекция чаще встречалась у женщин (71,6%) и медсестер (38,6%), а смертельные случаи, связанные с COVID-19, – у мужчин (70,8%) и врачей (51,4%).

Риск инфицированности коронавирусом увеличивается с возрастом и наличием сопутствующих заболеваний [7, 8]. Среди МР в возрасте старше 70 лет было зарегистрировано 37,17 случаев смерти на 100 инфекций.

Более 50,0% медработников, инфицированных COVID-19, контактировали с пациентами в медицинских учреждениях [7]. Частота инфицирования COVID-19 зависит от места профессиональной деятельности – в 66% случаев повышенный риск заражения медицинского персонала связан с непосредственным уходом за пациентом, в 34% – с взаимодействием вне стационара [7]. На рис. 1 представлена информация о частоте инфицирования COVID-19 медработников в зависимости от места работы [7].

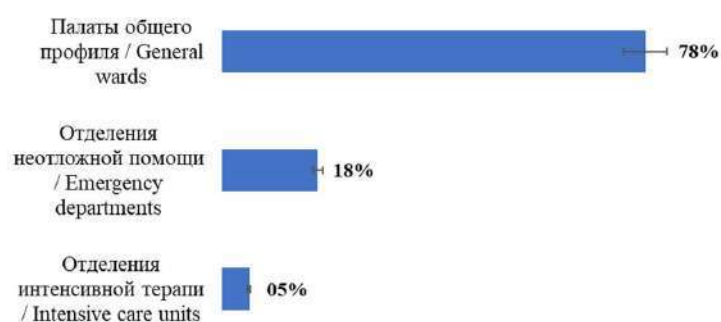


Рис. 1. Распределение медицинских работников, инфицированных COVID-19, в зависимости от места работы, %

Медицинский персонал, работающий в лечебно-профилактических учреждениях, подвергается высокому риску заражения коронавирусной инфекцией COVID-19 при контакте с инфицированными пациентами и выделяемыми ими биологическими жидкостями, с медицинским оборудованием и средствами индивидуальной защиты, а также вследствие отсутствия инструктажа перед допуском к работе [9]. Средства индивидуальной защиты (СИЗ) служат важным компонентом комплекса профилактических мер, ограничивающих распространение коронавирусной инфекции в лечебных и амбулаторно-поликлинических учреждениях [8]. Недостаточное количество СИЗ, адекватных условиям труда, и их неправильное использование значительно повышает риск инфицирования МР коронавирусом [8].

Доля заболевших наиболее высока среди сотрудников медицинских организаций (МО). Опросы показали, что чувство безопасности на рабочем месте и защищенности от коронавируса в процессе профессиональной деятельности ощущали лишь около 40% сотрудников, а 41% испытывали серьезные опасения в отношении своей безопасности и риска заражения. Распределение заболевших COVID-19 сотрудников медицинских организаций в зависимости от профессиональной группы представлено на рис. 2 [2-4, 9].

Как показано на рис. 3, наиболее подвержены риску заражения МР в возрастных группах 40–49 лет, величина которого в 1,2 и 1,4 раза выше, чем соответственно в группах 30-39 и 20-29 лет. Обнаружена статистически значимая связь между возрастом и риском инфицирования коронавирусом SARS-CoV-2 – $r=0,998$ ($p=0,039$).

Передача возбудителя COVID-19 от человека к человеку происходит двумя основными путями: воздушно-капельным и контактно-бытовым. Передача воздушно-капельным путем происходит в результате вдыхания здоровым человеком каплей, выделяемых из дыхательных путей больного при кашле, чихании или общении, при его нахождении в непосредственной близости (в пределах 1 метра) от заболевшего и в результате вирусного обсеменения мест внедрения инфекции, например, рта, носа или конъюнктивы глаз [8, 14]. Кроме того, вирус способен сохранять свою жизнеспособность после осаждения капель на поверхностях предметов в помещении, где находится заболевший, и передача происходит при опосредованном контакте через предметы обстановки (дверная ручка, столешница и т.д.) или предметы, с которыми он контактировал (например, стетоскоп или термометр), то есть контактно-бытовым путем [8]. Не исключается и воздушно-пылевой путь передачи вирусной инфекции COVID-19 в условиях выполнения диагностических и лечебных процедур, сопровождающихся образованием аэрозолей. Процедуры,

генерирующие аэрозоль, существенно повышают риск заражения медицинских работников, в связи с чем их рекомендуется проводить лишь при необходимости [8].

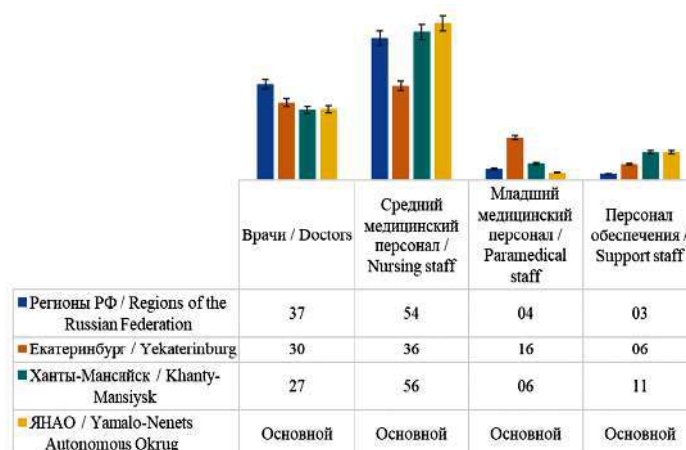


Рис. 2. Распределение заболевших COVID-19 сотрудников медицинских организаций в зависимости от профессиональной группы, %

На рис. 3 представлена частота заболеваемости МР коронавирусной инфекцией в зависимости от возраста [2].

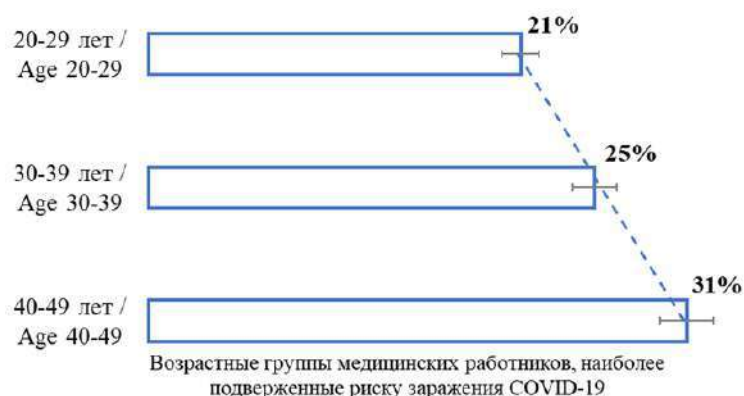


Рис. 3. Распределение заболевших COVID-19 сотрудников медицинских организаций в зависимости от возраста, %

Приоритетным фактором для медицинского персонала, работающего в зоне повышенного риска, является продолжительность работы. Установлено, что вероятность заражения персонала в таких зонах существенно возрастает, если продолжительность смены составляет 15 часов в день, а при проведении процедур, генерирующих аэрозоль, – более 10 часов в день [6]. То есть вероятность заразиться коронавирусной инфекцией в зонах повышенного риска прямо пропорциональна продолжительности работы. Применение такой меры защиты, как сокращение продолжительности смены, позволяет значительно снизить вред здоровью, повысить безопасность и работоспособность медицинских работников.

Оценка факторов риска инфицирования сотрудников медицинских организаций (стационаров и поликлиник) выявила, что к наиболее приоритетным из них относятся [9]: процедуры, генерирующие аэрозоль; биологический материал пациентов с COVID-19; поверхности, с которыми контактировали пациенты с COVID-19; недостатки инструктажа медицинских работников.

Результаты оценки вероятности инфицирования медицинских работников, контактировавших с этими факторами риска, и уточнение полученных данных представлены в табл. 1. Как видно из таблицы, величины рисков заражения медицинских работников по данным Платоновой Т.А. с соавт. [9] оказались завышены, что, видимо, обусловлено погрешностями при использовании авторами онлайн-сервиса <https://medstatistic.ru/>. Это привело к неточностям при ранжировании факторов производственной среды по приоритетности. Так, по данным Платоновой Т.А. с соавт.

[9] 2-е место занимает риск инфицирования МР при контакте с зараженными поверхностями, а по результатам уточненной оценки – на 2-м месте находятся процедуры, генерирующие аэрозоль. Обращает на себя внимание, что наибольшую опасность представляет нерегулярность проведения инструктажа на рабочем месте или его отсутствие.

Таблица 1. Вероятность заражения COVID-19 медицинских работников вследствие контакта с факторами риска производственной среды, усл. ед.

Факторы риска производственной среды	OR (95% CI)[9]	OR (95% CI) Уточненная оценка / Refined estimation	χ^2	p
Процедуры, генерирующие аэрозоль	1,98 (1,34-2,92)	1,75 (1,29-2,37)	12,203	<0,001
Биологический материал	2,07 (1,49-2,86)	1,52 (1,29-1,80)	19,828	<0,001
Зараженные поверхности	2,58 (1,79-3,71)	1,41 (1,27-1,56)	27,521	<0,001
Недостатки инструктажа	4,13 (1,96-8,69)	3,94 (1,94-7,98)	16,304	<0,001

По данным систематического обзора [22] определено 5 основных факторов риска заражения COVID-19 МР: длительный контакт с инфицированными пациентами; недостаточное обеспечение (или их отсутствие) средствами индивидуальной защиты; перенапряжение на работе; некачественный инфекционный контроль (несоблюдение правил личной гигиены); сопутствующие заболевания.

В число факторов риска для МР предлагается также включить страх и психическое истощение, смерть пациентов, коллег, заболевших или умирающих от инфекции, а также собственную безопасность. Стресс и крайняя утомляемость приводят к снижению иммунной резистентности и повышают восприимчивость к COVID-19 [6].

ВОЗ рекомендует, помимо инфицирования COVID-19 в процессе оказания помощи пациентам, относить к факторам риска дерматологические нарушения и тепловой стресс вследствие длительного ношения СИЗ, токсическое воздействие используемых в больших количествах дезинфицирующих средств, психологический стресс и переутомление [10].

Средства индивидуальной защиты должны логически соответствовать потенциальному способу передачи вируса во время ухода за пациентом – воздушно-капельному, воздушно-пылевому или контактному. Выбор типа СИЗ зависит от степени риска заражения при оказании медицинской помощи и характера деятельности (медработники бригад скорой помощи, персонал параклинических, реанимационных, хирургических, инфекционных отделений и т.д.). Основой выбора СИЗ для конкретных условий труда медицинских работников должны служить результаты оценки опасности заражения и анализа риска с учетом путей (контактный, воздушный капельный или аэрозольный) и динамики передачи возбудителя. Как правило, СИЗ, которые используют МР для защиты от инфицированных пациентов и зараженных поверхностей, включают фартуки, халаты или комбинезоны, перчатки, маски и респираторы, а также защитные очки [29].

Преимущественным путем передачи вируса является ингаляционный путь [7], поэтому важно уделять внимание рациональному подбору и правильному применению СИЗ не только кожи, но и органов дыхания. В частности, при проведении медицинских манипуляций, генерирующих аэрозоль, предлагается использовать респиратор (типа NIOSH-certified N95, EU FFP2 или FFP3, или аналогичные), защитные очки или защитный щиток для лица, защитный комбинезон или одноразовый хирургический халат и перчатки [1].

Furfaro F. с соавт. [16] разработали рекомендации по использованию средств индивидуальной защиты для предотвращения передачи COVID-19 при проведении эндоскопии как для пациентов, так и для МР.

Для защиты врачей-отоларингологов от коронавирусной инфекции рекомендовано включать в состав СИЗ респиратор N95, маску для лица или респиратор с механической очисткой воздуха, одноразовые шапочки, халаты и перчатки [8]. Респираторы N95, FFP2 или FFP3 либо эквивалентные могут применяться МР при оказании помощи пациентам с COVID-19 и в других случаях.

Стоматологам, работающим в условиях высокого риска заражения коронавирусом вследствие аэрозольного и воздушно-капельного механизмов передачи, крайне важно иметь адекватные условиям труда средства индивидуальной защиты (СИЗ), включающие халаты, маски и очки [8]. Им жизненно важно использовать респираторы, которые образуют плотное прилегание вокруг рта и носа, и обеспечивают более эффективную защиту от капель, аэрозолей и проникновения жидкости. В стоматологических кабинетах рекомендовано использовать респираторы с полумаской и фильтрующей маской (FFR) и респираторы с механической очисткой воздуха (PAPR).

Сотрудники радиологических отделений, выполняющие компьютерную томографию инфицированных пациентов, также относятся к медицинскому персоналу высокого риска и должны быть обеспечены СИЗ, соответствующими рискам заражения [8].

Оказание медицинской помощи без соответствующих СИЗ ведет к повышенному риску заражения персонала коронавирусной инфекцией [8]. В Соединенных Штатах тысячи медработников заразились COVID-19, отчасти из-за неадекватных СИЗ.

Нарушение правил использования СИЗ может удвоить или утроить риск заражения коронавирусной инфекцией у медицинского работника [6]. Повреждение СИЗ во время работы в зоне повышенного риска в 7,8% случаев стало причиной заражения коронавирусной инфекцией [6]. Только правильное использование адекватных условиям труда СИЗ снижает риск передачи вируса, а неправильное – повышает [8].

Средства индивидуальной защиты должны быть правильно одеты, их ношение может быть неудобным, а при их снятии медицинские работники могут сами себя заразить. Наиболее трудно снимаются комбинезоны, но они же обеспечивают и наилучшую защиту. Значительно меньшие трудности испытывает медперсонал при снятии халатов и фартуков. Только правильное использование, одевание и снятие СИЗ способны обеспечить оптимальный уровень снижения риска заражения коронавирусной инфекцией.

Респираторы, носимые с комбинезонами, лучше защищают, чем маски, носимые с халатами, но респираторы надевать сложнее. Некоторые типы СИЗ, будучи более комфортными, не отвечают требованиям безопасности и не способны обеспечить оптимальный уровень снижения риска заражения [6, 19, 23, 26, 30].

Результаты Кокрейновского обзора [8] показали, что соблюдение указаний Центров по контролю и профилактике заболеваний по правильной процедуре одевания и снятия СИЗ [25], инструкций по обращению с использованными СИЗ, а также обучение медицинского персонала этим правилам, позволяет предотвратить самозагрязнение и предупредить распространение коронавирусной инфекции в госпитальной среде.

В условиях пандемии COVID-19 МР являются группой высокого риска. В связи с этим проблема безопасности и здоровья медицинского персонала во время вспышки COVID-19 приобрела особую актуальность. Её решение требует разработки и внедрения эффективных протоколов для обеспечения максимальной безопасности условий труда на рабочих местах [5, 15].

Наиболее уязвимы медицинские работники, непосредственно оказывающие помощь пациентам с COVID-19 [6]. Их работа связана с большой нагрузкой, что ведет к росту нарушений мер безопасности и, соответственно, увеличивает риск заражения. Показано [6], что риск заразиться вследствие некачественного мытья рук составляет 2,64 ($p < 0,05$), неоптимальной гигиены рук до и после контакта с пациентами – соответственно 3,10 ($p < 0,01$) и 2,43 ($p < 0,01$), а неправильное использование СИЗ – 2,82 ($p < 0,05$).

Важная роль во время пандемии COVID-19 отводится санитарно-эпидемиологическому надзору за гигиеной труда МР [6]. Конкретные меры профилактики и защиты от этой инфекции, включающие наблюдение за здоровьем работников и применение эффективных средств индивидуальной защиты, разрабатываются с помощью процедуры оценки и управления рисками [6].

ВОЗ рекомендует руководителям медицинских учреждений при поддержке специалистов в области гигиены труда проводить и регулярно обновлять оценку риска инфицирования SARS-CoV-2 на рабочем месте [10]. Национальные и международные рекомендации по оценке риска и управлению медицинским персоналом больниц, работающим с пациентами, инфицированными коронавирусом, общедоступны и достаточно подробны, но могут различаться в зависимости от системы медицинского обслуживания, структуры и состава медицинского персонала [13, 18, 20, 24].

Четкие стратегии поддержки подверженных риску и инфицированных медицинских работников необходимы для обеспечения эффективного управления персоналом и оптимального функционирования МР на рабочем месте. Эти стратегии управления должны быть основаны на стратификации риска, клиническом мониторинге, доступности диагностики и принятии решений об отстранении работника и допуске к работе [12]. Стратификация риска позволяет выбрать наиболее оптимальный подход к мониторингу и оценке риска заражения SARS-CoV-2 медицинских работников [13, 18, 20, 21, 24, 27, 28]. Категории риска для внутрибольничного инфицирования основываются на типе имевшего место контакта и от того, как использовались СИЗ. В алгоритмы оценки риска иногда включаются дополнительные характеристики – например, длительность присутствия при проведении аэрозоль-генерирующих процедур или точное расстояние от пациентов с COVID-19 [18, 21, 27].

При проведении экспресс-оценки риска потенциального профессионального воздействия SARS-CoV-2 на различных рабочих местах и для различных профессиональных функций ВОЗ рекомендует использовать классификацию уровней риска на рабочем месте, представленную в Руководстве по подготовке рабочих мест к COVID-19 [17].

Таблица 2. Классификация уровней риска потенциального воздействия SARS-CoV-2 для различных профессиональных функций на рабочем месте

Уровень риска	Профессиональные функции / Professional Functions
Пониженный риск	работа, не требующая частого и тесного контакта с населением или контакта с лицами с установленной или подозреваемой инфекцией SARS-CoV-2
Средний риск	работа, сопряженная с частым и близким контактом с пациентами, посетителями, поставщиками услуг и коллегами, но не требующая контакта с лицами с установленной или подозреваемой инфекцией SARS-CoV-2
Высокий риск	работа, сопряженная с систематическим близким контактом с лицами с установленной или подозреваемой инфекцией SARS-CoV-2 или контактом с объектами и поверхностями, возможно контаминированными вирусом
Крайне высокий риск	работа, сопряженная с риском воздействия аэрозолей, содержащих SARS-CoV-2, в условиях, где регулярно выполняются клинические процедуры с формированием аэрозолей для пациентов с COVID-19, или работа с инфицированными людьми в закрытых, многолюдных помещениях без адекватной

Обсуждение результатов исследования

Процесс управления рисками на рабочем месте состоит из этапов выявления опасности (идентификация опасностей), оценки вероятности возникновения заболевания (анализ рисков) и определения наиболее эффективных превентивных и защитных мер для устранения или снижения риска и защиты здоровья и безопасности работников (управление рисками). В условиях пандемии COVID-19 происходит частое и резкое изменение эпидемической обстановки, в связи с чем необходима оперативная оценка риска для каждой конкретной ситуации с учетом специфики профессиональной деятельности и условий труда на рабочих местах медицинских работников.

На основании результатов анализа публикаций о факторах риска заражения коронавирусной инфекцией МР, работающих в лечебно-профилактических учреждениях, и безопасности их труда установлено, что в палатах общего профиля инфицирование COVID-19 в 4,28 ($p < 0,001$) и 15,40 ($p < 0,001$) раза выше, чем соответственно в отделениях неотложной помощи и интенсивной терапии (рис. 1).

При сравнении частоты заболеваний среди сотрудников медицинских организаций в Екатеринбурге и в Ханты-Мансийске (рис. 2) установлено, что в Ханты-Мансийске чаще болеет средний медицинский персонал и персонал обеспечения – соответственно в 1,57 ($p < 0,001$) и 4,72 ($p = 0,002$) раза, а в Екатеринбурге – врачи (OR=1,36; $p = 0,024$) и младший медицинский персонал (OR=2,58; $p = 0,003$). Различие между показателями заболеваемости COVID-19 среднего медперсонала и врачей в Екатеринбурге составило 1,48 ($p = 0,002$) раза, а в Ханты-Мансийске – 2,09 ($p < 0,001$) раза.

Выявлена статистически значимая связь между возрастом и риском инфицирования коронавирусом SARS-CoV-2 ($r = 0,998$; $p = 0,039$). Наиболее подвержены риску заражения МР в возрастных группах 40-49 лет, величина которого в 1,24 ($p = 0,317$) и 1,48 ($p = 0,090$) раза выше, чем соответственно в группах 30-39 и 20-29 лет (рисунок 3).

Факторами риска инфицирования COVID-19 являются контакты с инфицированными пациентами и выделяемыми ими биологическими жидкостями, с медицинским оборудованием и зараженными средствами индивидуальной защиты, а также нерегулярность или отсутствие инструктажа перед допуском к работе. Ранжирование факторов риска по степени их опасности для здоровья медицинских работников по результатам уточненной оценки показало, что 1-е место занимает нерегулярность или отсутствие инструктажа ($OR=3,94$; $p<0,001$), на 2-м и 3-м местах находятся процедуры, генерирующие аэрозоль, и биологический материал пациентов – соответственно $OR=1,75$ и $1,52$ ($p <0,001$). По данным Платоновой Т.А. с соавт. [9] 2-е место занимают зараженные поверхности ($OR=2,58$; $p <0,001$).

Установлено, что инфицирование COVID-19 медицинских работников происходит воздушно-капельным и контактно-бытовым путями, основным из которых является воздушно-капельный путь, при котором передача вирусной инфекции COVID-19 может происходить не только при контакте с пациентами, но и при проведении процедур, генерирующих аэрозоль. Применяемые для защиты МР от инфицированных пациентов и зараженных поверхностей СИЗ включают фартуки, халаты или комбинезоны, перчатки, маски (респираторы) и защитные очки. Важно отметить, что снижение риска инфицирования коронавирусом могут обеспечить только СИЗ, адекватные условиям труда, при их достаточном количестве и правильном использовании.

Выбор СИЗ для конкретных условий труда медицинских работников зависит от степени риска заражения, их использование должно быть обосновано результатами оценки опасности заражения COVID-19 и анализа риска с учетом путей (контактный, воздушно-капельный или аэрозольный) и динамики передачи возбудителя. Выявлена зависимость вероятности заражения коронавирусной инфекцией МР от продолжительности работы, наиболее значимая в зонах повышенного риска и при проведении аэрозоль-генерирующих процедур. Поэтому эффективной мерой защиты, позволяющей существенно снизить вред здоровью, является сокращение продолжительности рабочей смены.

Заключение

Пандемия коронавируса SARS-CoV-2 создала ряд проблем, оказав значительное влияние на системы здравоохранения во всем мире, и показала важность и значение охраны здоровья медицинских работников для обеспечения бесперебойного функционирования системы здравоохранения и жизни общества. Медицинские работники в условиях пандемии COVID-19, оказывая помощь пациентам, зараженным коронавирусной инфекцией, подвергаются высокому риску потенциального заражения COVID-19. Поэтому безопасность медицинских работников, подвергающихся повышенному риску заражения COVID-19 при контакте с инфицированными пациентами или инфекционными материалами является одной из важнейших для обеспечения функционирования системы здравоохранения.

Помимо риска инфицирования COVID-19 вследствие нарушения эпидемиологического режима, недостаточной обеспеченности и адекватности СИЗ условиям труда, а также нарушения алгоритма их использования, медицинские работники подвергаются воздействию целого ряда факторов, негативно влияющих на их здоровье, таких, как продолжительность рабочей смены, большая физическая и психоэмоциональная нагрузка, усталость, воздействие на кожные покровы и тепловой стресс при длительном ношении СИЗ, вероятность токсического поражения при использовании дезинфицирующих средств в больших количествах.

Таким образом, исходя из изложенного, перечень основных мероприятий, обеспечивающих снижение риска заражения COVID-19, защиту здоровья и безопасность медицинских работников, оказывающих помощь пациентам с коронавирусной инфекцией, должен включать: оперативную оценку условий труда и риска инфицирования COVID-19 на рабочих местах с учетом профессиональной деятельности сотрудников лечебно-профилактических учреждений, задействованных в обеспечении и оказании медицинской помощи пациентам с коронавирусной инфекцией; проведение инструктажа и обучение по вопросам инфекционной безопасности, гигиены труда и снижения риска инфицирования COVID-19 на рабочих местах, скрининговое обследование не болевших и не вакцинированных сотрудников на COVID-19; использование медицинскими работниками средств индивидуальной защиты, отвечающих требованиям безопасности, соответствующих потенциальному способу передачи коронавируса во время ухода за пациентом и обеспечивающих оптимальный уровень снижения риска заражения SARS-CoV-2; обеспечение медицинских работников достаточным количеством средств индивидуальной защиты, адекватных условиям труда на рабочих местах, обучение правильной процедуре их одевания и снятия; осуществление санитарно-эпидемиологического надзора за гигиеной труда

медицинских работников, выявление опасных факторов и оценки рисков, разработка мер профилактики.

Организация мер профилактики и защиты, обеспечивающих минимизацию рисков здоровью, и безопасности профессиональной деятельности возлагается на руководителей медицинских организаций. Они должны на основе оценки риска обеспечить необходимую продолжительность рабочего дня, создать адекватные условия труда и отдыха медицинского персонала, организовать наблюдение за его здоровьем, обеспечить надлежащими средствами индивидуальной защиты и гигиены, организовать проведение инструктажа и обучение мерам профилактики и противодействия инфекции.

Литература (references)

1. Брико Н.И., Зуева Л.П., Любимова А.В., Светличная Ю.С., Брусина Е.Б., Ботвинкин А.Д., Петрухина М.И., Стасенко В.Л., Фельдблюм И.В., Квашнина Д.В., Чанышева Р.Ф., Ковалишена О.В. Профилактика заноса и распространения COVID-19 в медицинских организациях. Временные методические рекомендации. – Нижний Новгород: НП «НАСКИ»; 2020. – 46 с. [Briko N.I., Zueva L.P., Lyubimova A.V., Svetlichnaya Yu.S., Brusina E.B., Botvinkin A.D., Petrukhina M.I., Stasenko V.L., Fel'dblyum I.V., Kvashnina D.V., Chanysheva R.F., Kovalishena O.V. *Profilaktika zanosa i rasprostraneniya COVID-19 v meditsinskikh organizatsiyakh. Vremennye metodicheskie rekomendatsii*. Measures for Preventing COVID-19 from Being Brought to Healthcare Organizations and Spreading Throughout Them. Provisional Guidelines. – Nizhniy Novgorod: NP «NASKI»; 2020. 46 p. URL: <http://nasci.ru/?id=10658&download=1> (in Russian)]
2. Голубкова А.А., Платонова Т.А., Скляр М.С., Воробьев А.В., Макарошкина Н.Г. Структурный анализ заболеваемости COVID-19 персонала крупного многопрофильного медицинского центра // Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП-2020): сборник тезисов VIII Конгресса с международным участием. – М.: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 2020. С. 29-30 (148 с.) [Golubkova A.A., Platonova T.A., Sklyar M.S., Vorob'ev A.V., Makarochkina N.G. *Kontrol' i profilaktika infektsiy, svyazannykh s okazaniem meditsinskoj pomoshchi (ISMP-2020): sbornik tezisov VIII Kongressa s mezhdunarodnym uchastiem*. Proc. the 8th Congress with international participation “Control and prevention of infections associated with health care (HAIs-2020)”. – Moscow: Central Research Institute of Epidemiology; 2020. – P. 29-30 (148 p.). (in Russian)]
3. Голубкова А.А., Платонова Т.А., Смирнова С.С. Безопасность медицинских работников в период пандемии COVID-19: субъективные ощущения, универсальные и дополнительные меры предосторожности // Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП-2020): сборник тезисов VIII Конгресса с международным участием. – М.: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 2020. – С. 27-28 (148 с.) [Golubkova A.A., Platonova T.A., Smirnova S.S. *Kontrol' i profilaktika infektsiy, svyazannykh s okazaniem meditsinskoj pomoshchi (ISMP-2020): sbornik tezisov VIII Kongressa s mezhdunarodnym uchastiem*. Proc. the 8th Congress with international participation “Control and prevention of infections associated with health care (HAIs-2020)”. – Moscow: Central Research Institute of Epidemiology; 2020. – P. 27-28 (148 p.). (in Russian)]
4. Козлова И.И., Остапенко Н.А., Сисин Е.И., Голубкова А.А. К изучению обстоятельств инфицирования SARS-COV 2 сотрудников медицинских организаций // Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП-2020): сборник тезисов VIII Конгресса с международным участием. – М.: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 2020. С. 60-61 (148 с.) [Kozlova I.I., Ostapenko N.A., Sisin E.I., Golubkova A.A. *Kontrol' i profilaktika infektsiy, svyazannykh s okazaniem meditsinskoj pomoshchi (ISMP-2020): sbornik tezisov VIII Kongressa s mezhdunarodnym uchastiem*. Proc. the 8th Congress with international participation “Control and prevention of infections associated with health care (HAIs-2020)”. – Moscow: Central Research Institute of Epidemiology; 2020. – P. 60-61 (148 p.). (in Russian)]
5. Мешков Д.О., Безмельницына Л.Ю., Черкасов С.Н., Павлова Н.Г., Федяева А.В., Шинкарьюк А.Г., Олейникова В.С., Широкий А.А. Особенности формирования охраны здоровья и системы здравоохранения в период после эпидемии коронавируса COVID-19 // В сб.: Экономика коронакризиса: вызовы и решения. Сборник научных трудов. – М.; 2020. – С. 164-170 (282 с.). [Meshkov D.O., Bezmel'nitsyna L.Yu., Cherkasov S.N., Pavlova N.G., Fedyayeva A.V., Shinkaryuk A.G., Oleynikova V.S., Shirokiy A.A. *Sbornik nauchnykh trudov "Ekonomika koronakrizisa: vyzovy i resheniya"*. Collection of scientific proceedings “Economy of Coronacrisis: Challenges and Solutions.”. – Moscow; 2020. – P. 164-170 (282 p.). URL: <https://doi.org/10.25728/coronacrisis.2020.20-meshkov> (in Russian)]
6. Мешков Н.А. Безопасность труда и защита здоровья медицинских работников, оказывающих помощь пациентам с коронавирусной инфекцией // Охрана труда и социальное страхование. – 2021. – №3. – С. 115-123. [Meshkov N.A. *Bezopasnost' truda i zashhita zdorov'ya meditsinskih rabotnikov, okazyvajushhih*

- potomshh' pacientam s koronavirusnoj infekciej*. Occupational health and safety and social insurance. – 2021. – N 3. – P. 115-123. (in Russian)]
7. Мешков Н.А. Заражение медицинских работников коронавирусной инфекцией, профессиональные заболевания и смертность от COVID-19 (аналитический обзор) // Охрана труда и социальное страхование. – 2021. – №2. – С. 10-19. [Meshkov N.A. *Zarazhenie medicinskih rabotnikov koronavirusnoj infekciej, professional'nye zabolevaniya i smertnost' ot Covid-19 (analiticheskij obzor)*. Occupational health and safety and social insurance. – 2021. – N2. – P. 10-19. (in Russian)]
 8. Мешков Н.А. Защита медицинских работников от Covid-19 // Охрана труда и социальное страхование. – 2020. – №11. – С. 109-115. [Meshkov N.A. *Zashhita medicinskih rabotnikov ot Covid-19*. Occupational health and safety and social insurance. – 2020. – N 11. – P. 109-115. (in Russian)]
 9. Платонова Т.А., Голубкова А.А., Тутельян А.В., Смирнова С.С. Заболеваемость COVID-19 медицинских работников. Вопросы биобезопасности и факторы профессионального риска // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 4-11. [Platonova T.A., Golubkova A.A., Tutel'yan A.V., Smirnova S.S. *Zabolevaemost' COVID-19 meditsinskikh rabotnikov. Voprosy biobezopasnosti i faktory professional'nogo riska.* Epidemiologiya i Vaksinoprofilaktika. – 2021. – V. 20, N 2. – P. 4-11. URL: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-2-4-11> (in Russian)]
 10. *COVID-19: гигиена и безопасность труда медицинских работников. Временные рекомендации, 2 февраля 2021*. – Женева: Всемирная организация здравоохранения и Международная организация труда, 2021. – Номер документа: WHO/2019-nCoV/HCW_advice/2021.1. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/339151/WHO-2019-nCoV-HCW-advice-2021.1-rus.pdf> (дата обращения 15.02.2022) (in Russian). [COVID-19: Occupational health and safety for health workers: interim guidance, 2 February 2021. – World Health Organization, 2021. – Doc #: WHO/2019-nCoV/HCW_advice/2021.1. URL: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-HCW_advice-2021-1 (accessed: 15.02.2022). (in English)]
 11. Bandyopadhyay S., Baticulon R.E., Kadhum M., Alser M., Ojuka D.K., Badereddin Y., et al. Infection and mortality of healthcare workers worldwide from COVID-19: a scoping review // MedRxiv preprint. – Version posted June 5, 2020. – 37 p. URL: <https://doi.org/10.1101/2020.06.04.20119594>
 12. Bielicki J.A., Duval X., Gobat N., Goossens H., Koopmans M., Tacconelli E., van der Werf S. Monitoring approaches for health-care workers during the COVID-19 pandemic // The Lancet Infectious Diseases. – 2020. – V. 20, N 10. – P. e261-e267. URL: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30458-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30458-8)
 13. Contact tracing: public health management of persons, including healthcare workers, having had contact with COVID-19 cases in the European Union. – European Centre for Disease Prevention and Control, Feb. 25, 2020. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-public-health-management-contact-novel-coronavirus-cases-EU.pdf> (accessed: 15.02.2022)
 14. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report, 73. – Geneva: World Health Organization, 2020. – 13 p. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331686> (accessed: 15.02.2022)
 15. Freckelton I. COVID-19, Negligence and Occupational Health and Safety: Ethical and Legal Issues for Hospitals and Health Centres // Journal of Law and Medicine. – 2020. – V. 27, N 3. – P. 590-600. PMID: 32406623.
 16. Furfaro F., Fiorino G., Allocca M., Gilardi D., Zilli A., Radice S., Danese S., Vuitton L., Koch S., D'Amico F., Chevaux J.-B., Schaefer M., Peyrin-Biroulet L., Chaussade S. SFED recommendations for IBD endoscopy during COVID-19 pandemic: Italian and French experience // Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. – 2020. – V. 17, N 8. – P. 507-516. URL: <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0319-3>
 17. Guidance on preparing workplaces for COVID-19. – Washington DC: Occupational Safety and Health Administration, U.S. Department of Labor, 2020. – 35 p. URL: <https://www.osha.gov/sites/default/files/publications/osha3990.pdf> (accessed: 15.02.2022)
 18. Health workers exposure risk assessment and management in the context of COVID-19 virus. Interim guidance. – World Health Organization, March 4, 2020. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331340/WHO-2019-nCoV-HCW_risk_assessment-2020.1-eng.pdf. (accessed: 15.02.2022)
 19. Ing E.B., Xu Q.A., Salimi A., Torun N. Physician deaths from corona virus (COVID-19) disease // Occupational Medicine. – 2020. – V. 70, N 5. – P. 370-374. URL: <https://doi.org/10.1093/occmed/kqaa088>
 20. Interim US guidance for risk assessment and public health management of persons with potential coronavirus disease 2019 (COVID-19) exposures: geographic risk and contacts of laboratory-confirmed cases. – Centers for Disease Control and Prevention, March 7, 2020. URL: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/85723> (accessed: 15.02.2022)
 21. Kontaktpersonen-Nachverfolgung bei Respiratorischen Erkrankungen durch das Coronavirus SARS-CoV-2. – Robert Koch Institut, March 18, 2020. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Kontaktperson/Management.html. (accessed: 15.02.2022)

22. Mhango M., Dzobo M., Chitungo I., Dzinamarira T. COVID-19 Risk Factors Among Health Workers: A Rapid Review // *Safety and Health at Work*. – 2020. – V.11, N3. – P. 1-4. URL: <https://doi.org/10.1016/j.shaw.2020.06.001>
23. Nguyen L.H., Drew D.A., Joshi A.D. et al. Risk of COVID-19 among frontline healthcare workers and the general community: a prospective cohort study // *Lancet Public Health*. – 2020. – V.5, N9. – P. e475-e483. URL: <https://doi.org/10.1101/2020.04.29.20084111>
24. Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK—sixth update. – European Centre for Disease Prevention and Control, March 12, 2020. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-sixth-update-Outbreak-of-novel-coronavirus-disease-2019-COVID-19.pdf>. (accessed: 15.02.2022)
25. Optimizing Personal Protective Equipment (PPE) Supplies. – Centers for Disease Control and Prevention, 2020. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/ppe-strategy/index.html> (accessed: 15.02.2022)
26. Ortega R., Gonzalez M., Nozari A., Canelli R. Personal Protective Equipment and COVID-19 // *The New England Journal of Medicine*. – 2020. – V.382, N26. – P. e105. URL: <https://doi.org/10.1056/NEJMvcm2014809>
27. Public health management of cases and contacts associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). – Government of Canada, December 24, 2021. URL: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirus-infection/health-professionals/interim-guidance-cases-contacts.html> (accessed: 15.02.2022)
28. Risk assessment of healthcare workers with potential workplace exposure to COVID-19 case (V11 – 7th Feb 2022). – Health Protection Surveillance Centre, 2022. URL: <https://www.hse.ie/eng/staff/workplace-health-and-wellbeing-unit/covid-19-guidance/risk-assessment-of-healthcare-worker-exposure-to-covid-19.pdf> (accessed: 15.02.2022)
29. Verbeek J.H., Rajamaki B., Ijaz S. et al. Personal protective equipment for preventing highly infectious diseases due to exposure to contaminated body fluids in healthcare staff // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2020. – V. 4, N 4. – P. CD011621. URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011621.pub4>
30. Wang J., Zhou M., Liu F. Reasons for healthcare workers becoming infected with novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China // *The Journal of Hospital Infection*. – 2020. – V.105, N1. – P. 100-101. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.03.002>

Информация об авторах

Мешков Николай Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, главный научный сотрудник отдела изучения механизмов действия физических факторов, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России, e-mail: professor12@yandex.ru

Вальцева Елена Алексеевна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела изучения механизмов действия физических факторов, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России, e-mail: altay21c@mai.ru

Фесюн Анатолий Дмитриевич – доктор медицинских наук, и.о. директора, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России, e-mail: fad68@yandex.ru

Яковлев Максим Юрьевич – доктор медицинских наук, заместитель директора по стратегическому развитию медицинской деятельности, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России, e-mail: masdat@mail.ru

Рачин Андрей Петрович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России, e-mail: andrey_ratchin@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.11-002-053.71:[616.98:576.858]

3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2022.2.13

EDN: MLAMQG

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА ПЕРИКАРДИТА КАК СЛЕДСТВИЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19, SARS-CoV-2 (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ, СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ)**© Легонькова Т.И.¹, Штыкова О.Н.¹, Сарманова Л.В.², Шпаковская К.С.¹, Толстикова Е.А.¹, Дубровина Ю.А.¹, Воднева Л.М.¹, Дударева А.Л.¹, Фоменкова М.А.¹, Гальперин А.А.¹**¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²ОГБУЗ «Детская клиническая больница», Россия, 214000, Смоленск, ул. Октябрьской революции, 16*Резюме*

Цель. Изучить особенности течения и клинические проявления впервые выявленного перикардита у подростка 17 лет после перенесенной коронавирусной инфекции, вызванной дельта штаммом COVID-19.

Методика. Под наблюдением находился пациент С., 17 лет. Проводилось клиничко-лабораторное, инструментальное обследование и лечение согласно стандартам оказания медицинской помощи по профилю заболевания.

Результаты. Пациенту С., 17 лет был поставлен диагноз: Выпотной перикардит, постковидный, острое течение, НКО. В течение 20 дней, проведенных на стационарном лечении, была отмечена положительная динамика в заболевании ребенка. Жалобы у ребенка на боли в грудной клетке, дискомфорт, чувство давления и стеснения в груди, сердцебиение и головокружение, слабость, быструю утомляемость исчезли. На момент выписки состояние было удовлетворительное с заметным уменьшением признаков воспалительного выпота по результатам дополнительных методов диагностики.

Заключение. Данное исследование продемонстрировало особенности осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в виде перикардита в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Негативное влияние коронавирусной инфекции на качество жизни пациента диктует необходимость разработки стратегии постковидной реабилитации.

Ключевые слова: перикардит, новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2

CLINICAL MANIFESTATIONS AND DIAGNOSIS OF PERICARDITIS AS A CONSEQUENCE OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION WITH COVID-19, SARS-CoV-2 (CLINICAL CASE, OWN RESULTS)**Legonkova T.I.¹, Shtykova O.N.¹, Sarmanova L.V.², Shpakovskaya K.S.¹, Tolstikova E.A.¹, Dubrovina Yu.A.¹, Vodneva L.M.¹, Dudareva A.L.¹, Fomenkova M.A.¹, Galperin A.A.¹**¹Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, st. Krupskoy St., 28²Children's Clinical Hospital, Russia, 214000, Smolensk, st. October Revolution, 16*Abstract*

Objective. To study the features of the course and clinical manifestations of newly diagnosed pericarditis in a 17-year-old teenager after a coronavirus infection caused by the delta strain COVID-19.

Methods. Patient S., 17 years old, was under observation. Clinical and laboratory, instrumental examination and treatment were carried out in accordance with the standards of medical care according to the profile of the disease.

Results. Patient S., 17 years old, was diagnosed with effusive pericarditis, post-covid, acute course, NCO. During the 20 days spent on inpatient treatment, positive dynamics in the child's disease was noted. The child's complaints of chest pain, discomfort, feeling of pressure and tightness in the chest, palpitations and dizziness, weakness, fatigue disappeared. At the time of discharge, the condition was satisfactory with a noticeable decrease in signs of inflammatory effusion according to the results of additional diagnostic

methods.

Conclusions. This study demonstrated the peculiarities of complications from the cardiovascular system in the form of pericarditis in the conditions of the pandemic of the new coronavirus infection COVID-19. The negative impact of coronavirus infection on the patient's quality of life dictates the need to develop a strategy for post-ovarian rehabilitation.

Keywords: pericarditis, new coronavirus infection, SARS-CoV-2

Введение

Одним из вызовов новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) является мультисистемный воспалительный синдром (детский или педиатрический мультисистемный воспалительный синдром – МВС). Постковидный синдром – возникает у лиц после коронавирусной инфекции с подтвержденным заражением SARS-CoV-2, либо у лиц с подозрением на коронавирусную инфекцию, обычно через 3 месяца после начала COVID-19, с симптомами, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут объяснены альтернативным диагнозом (ВОЗ, 06.10.2021 г.). Постковидный синдром, как следствие перенесенной у детей новой коронавирусной инфекции COVID-19, SARS-CoV-2, отмечается у детей в 10-30% случаев, то есть почти у каждого третьего ребенка, а мультисистемный воспалительный синдром встречается у детей редко [1, 5, 6, 8].

Термин «долгий ковид» («Long-Covid») включает период симптоматики от 4-х недель и более (нередко используется как синоним постковидного синдрома или 2-го и 3-го вариантов течения COVID-19 по классификации NICE, 2020). Некоторые исследователи разделяют постковидный синдром и лонг-ковид, считая первым осложнениями излеченного COVID-19, а второй – хронической персистенцией вируса в организме [9]. До настоящего момента неясно, в каких случаях длительное течение инфекции связано с неполноценной элиминацией и возможной персистенцией вируса в организме пациента, а в каких случаях это связано с особенностями протекания воспалительного процесса [14]. Уже сейчас известна особенность протекания воспалительного процесса, связанная с большой длительностью экссудативной фазы, достигающей максимума к концу 2 недели заболевания.

Причинами «лонг-ковида» являются нейротоксичность самого коронавируса SARS-CoV-2, дисрегуляция иммунной системы, из-за которого стимулируется гиперинфляционное состояние легких, повышенная свертываемость крови *in situ* (локально) или макротромбозы, дезадаптация пути фермента АПФ 2, из-за которого клетки не могут нормально функционировать [12].

Механизм постковидного синдрома связан с хроническим тромбоваскулитом, который преимущественно поражает нервную систему (центральную, периферическую, вегетативную), легкие, почки, кожу. SARS-CoV-2 инфицирует эндотелий сосудов, оказывая прямое повреждающее действие и нарушая его антикоагуляционные свойства. В результате возникают условия для образования микротромбов в микроциркуляторном русле [9]. Кроме этого, может иметь место иммунокомплексный ответ, связанный с отложением в сосудистых стенках внутренних органов иммунных депозитов, активацией системы комплемента, вызывающих аутоиммунное воспаление. Свою лепту в постковидный синдром, наряду с тромботической микроангиопатией и васкулитом, вносит венозная тромбоэмболия, тканевая гипоксия и ишемия органов [13]. Основными симптомами мультисистемного воспалительного синдрома являются лихорадка, длительностью более 24 часов, системное (более двух систем) вовлечение различных органов: поражение сердца, почек, центральной нервной системы, органов респираторного тракта, гастроинтестинальные симптомы, гематологические нарушения, кожные высыпания, миалгии, артралгии, а также, могут присоединяться такие симптомы как гиперкоагуляция, ДВС-синдром, тромбоэмболические осложнения и другие проявления [5, 7, 8]. Имеются данные, что в структуре детского «лонг-ковида» встречаются астеновегетативный синдром, гастроинтестинальный синдром, синдром гематологических нарушений, а также такие нозологические формы как перикардит, миокардит с коронаритом, «менингит без менингита» [1].

Обращает на себя внимание и факт волнообразного, растянутого во времени постковидного синдрома [6]. Заранее определить развитие у ребенка мультисистемного воспалительного ответа невозможно, что вызывает повышенную тревожность у врачей педиатров.

Цель исследования – изучить особенности течения и клинические проявления впервые выявленного перикардита у подростка С., 17 лет после перенесенной коронавирусной инфекции, вызванной дельта-штаммом COVID-19.

Описание клинического случая

Под наблюдением находился пациент С., 17 лет с диагнозом: Выпотной перикардит, постковидный, острое течение, НКс. Проводилось клинико-лабораторное, инструментальное обследование и лечение согласно стандартам оказания медицинской помощи по профилю заболевания [10, 11]. Пациент поступил на стационарное лечение с жалобами на боли в грудной клетке, дискомфорт, чувство давления и стеснения в груди, сердцебиение и головокружение, слабость, быструю утомляемость, потерю массы тела около 30 кг.

Анамнез заболевания. Ребенок болен около 4 недель, когда впервые отмечалось повышение температуры до 38,7 - 39⁰ С и озноб в течение 7-10 дней, резкая слабость, со второго дня – потеря вкуса и обоняния, ринофарингит, к концу недели – боли в мышцах и суставах, редкий сухой кашель. Имели место проявления астенического синдрома в виде отсутствия аппетита, признаков нервного истощения, потери массы тела около 30 кг за период болезни (до заболевания весил 80 кг.). Коронавирусная инфекция была подтверждена положительным ПЦР-тестированием на COVID-19. Спустя месяц после перенесенной коронавирусной инфекции, у пациента появились жалобы на дискомфорт в грудной клетке, чувство нехватки воздуха, стеснения в груди, неприятные ощущения и боли в области сердца, усиливающиеся при глубоких вдохах, разговоре, смехе, смене положения тела. Для облегчения состояния ребенок занимал вынужденное положение – сидел, наклонив туловище вперед.

При проведении в амбулаторных условиях эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлено наличие 500 мл перикардиального выпота (симптом «плавающего сердца»), сдавление правых отделов сердца, снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка до 56% (рис. 1). В связи с этим ребенок был направлен на стационарное обследование и лечение с предварительным диагнозом перикардит.



Рис. 1. Симптом «плавающего сердца»

Общее состояние ребенка на момент поступления. Состояние средней степени тяжести за счет кардиального синдрома. ЧСС – 65 ударов в мин, АД – 100/60 мм рт.ст., ЧДД – 20 в мин. При осмотре ребенок астенического телосложения, кожные покровы бледные, область сердца визуально не изменена. При перкуссии выявлено расширение правой и левой границы относительной сердечной тупости: правая на 1 см. кнаружи от правого края грудины, левая – на 2 см. кнаружи от левой срединно-ключичной линии. При аускультации тоны сердца приглушены, систолический шум вдоль левого края грудины и в точке Боткина. При аускультации легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, нижняя граница печени по краю реберной дуги, почки и селезенка не пальпируются. Стул и мочеиспускание в норме.

При проведении лабораторного и инструментального исследования выявлено: в общем анализе крови – лейкопения ($3,5 \times 10^9/\text{л}$); в биохимическом анализе крови – повышение АЛТ (68 Ед/л), тропонин-1 – отриц., СРБ – 6 мг/л, Na – 134,7 ммоль/л (снижен), Ca – 1,43 ммоль/л (повышен), pH крови – 7,96. Общий анализ мочи – в пределах нормы. Рентгенография органов грудной клетки – границы сердечной тени не расширены, кардиоторакальный индекс – 36% (N). УЗИ органов брюшной полости – увеличение правой доли печени, диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы, перегиб шейки желчного пузыря.

Электрокардиография (ЭКГ) – синусовая брадикардия, ЧСС – 41-46 ударов в мин., электрическая ось сердца вертикальная, снижение амплитуды комплексов QRS. Эхокардиография (на 24-й день заболевания, 3 день пребывания в стационаре) – УЗИ признаки перикардита (300 мл), правые отделы сердца сдавлены, фракция выброса (ФВ) левого желудочка – снижена (56,3%), МААС (АРХ). Дифференциальная диагностика проводилась для исключения бактериальной инфекции (бактериологические методы, ПЦР), опухолевой инфильтрации в перикардальной жидкости, системных и метаболических заболеваний, уремии: АСЛО – отрицательный, ревмофактор – отрицательный, Иммуноферментный анализ на хламидии, вирусы простого герпеса 1 и 2 типа, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр – отрицательный. При определении профиля артериального давления выявлена склонность к гипотонии. Пульс (45-52 ударов в мин) слабого наполнения и напряжения, со склонностью к брадикардии.

Ребенок был проконсультирован специалистами: кардиологом (заключение – постковидный перикардит), отоларингологом (ринофаринготрахеит), офтальмологом (конъюнктивит, склерит), аллергологом – иммунологом (атопический дерматит, подростковая форма).

Перикардит у ребенка протекал на фоне конъюнктивита, пиелозктазии справа, дистрофических изменений со стороны кожи и ногтей, дисфункции гепатобилиарной системы, что не исключает наличия мультисистемного воспалительного синдрома.

Проводимое лечение. Лечение проводилось согласно стандартам оказания медицинской помощи по профилю заболевания. В острый период соблюдались ограничение двигательной активности, постельный, затем полупостельный режим. Назначались противовоспалительные препараты – диклофенак по 50 мг один раз в день под прикрытием омепразола по 20 мг 2 раза в день в течение 13 дней. В виду отсутствия положительной динамики диклофенак с 14-го дня лечения был заменен кортикостероидами – дексаметазоном – 4 мг. (1 мл) 2 раза в день внутримышечно – 5 дней, а также в связи с симптомами аллергического дерматита назначен лоратадин по 10 мг 1 раз в день.

В качестве антибактериальной терапии применялся цефепим по 1 г. 2 раза в день внутримышечно (4 дня), для профилактики нарушений баланса микрофлоры кишечника – линекс 1 капс. 3 раза в день. Для коррекции метаболических процессов назначался левокарнил по 2 мл 2 раза в день.

Ребенок находился на стационарном лечении 20 дней и выписан с положительной динамикой клинико-лабораторных и инструментальных показателей. На 17-й день лечения на ЭхоКГ выявлено уменьшение объема перикардального выпота с 500 мл (в начале заболевания) до 127 мл (рис. 2), увеличение ФВ (65,94%) и другие.



Рис. 2. Объем выпота в полости перикарда при выписке

После выписки из стационара рекомендовано диспансерное наблюдение в течение 1 года у врача педиатра и кардиолога, которое включает в себя: осмотр и сбор жалоб, общий анализ мочи, общий анализ крови, проведение электрокардиографии, эхокардиографии, измерение сатурации кислорода в крови. При наличии сопутствующей патологии у пациента, необходимо проводить углубленное обследование по той системе органов, со стороны которой есть жалобы [4].

Обсуждение клинического случая

В литературе чаще описаны клинические случаи постковидного перикардита у взрослых [15, 17] и единичные клинические случаи у детей, как один из вариантов течения педиатрического мультисистемного воспалительного синдрома [6]. Представленный нами клинический случай демонстрирует особенности течения перикардита у подростка как осложнение COVID-19, что важно в связи с немногочисленными публикациями по данной проблеме.

При установлении этиологии перикардита часто возникают сложности, в связи с чем большинство из них остаются идиопатическими. Выявлено, что вирусные перикардиты, вызванные энтеровирусной, аденовирусной, цитомегаловирусной, герпесвирусной инфекциями, вирусами гриппа, Эпштейна-Барр, гепатитов А, В, С, парвовирусом В 19 и ВИЧ, встречаются наиболее часто (в 30% случаев). Бактериальный перикардит у детей вызывается *Staphylococcus aureus* (до 40% случаев гнойных перикардитов у детей), *Haemophilus influenzae* (вторая по частоте причина гнойных перикардитов у детей), *Streptococcus pneumoniae*, реже – *Neisseria* spp., грамотрицательными палочками, в том числе *Proteus* spp. и *Legionella* spp. Грибковый перикардит является редким осложнением острого периода генерализованной грибковой инфекции или развивается при ее рецидивировании. [16]. У взрослых описан случай экссудативного перикардита на фоне диссеминированного туберкулеза легких [2].

Особенности клинической картины во многом определяются этиологией, характером и длительностью течения перикардита. В представленном нами примере у пациента С., 17 лет наблюдались типичные клинические признаки наличия выпота в полости перикарда, такие как боли в грудной клетке, дискомфорт, чувство давления и стеснения в груди, сердцебиение, что согласуется с данными других авторов [6, 16]. Жалобы на слабость, недомогание, быструю утомляемость также могут быть характерны для перикардита, однако головокружения, возможно, являются следствием перенесенной коронавирусной инфекции. Для детей с перикардитом характерно снижение аппетита, что может сопровождаться снижением массы тела, но такая значительная потеря массы тела, как у нашего пациента (до 30 кг) предположительно является следствием COVID-19.

Также для перикардита характерны выявленные при физикальном обследовании расширение границ сердца и приглушение тонов при аускультации [16], что согласуется с данными других авторов [3, 6]. При вирусных перикардитах, к которым также относится постковидный перикардит, при проведении эхокардиографии по литературным данным [16] выявляется небольшой перикардальный выпот, однако у нашего пациента выпот в перикарде был значительный (500мл). Эти данные еще раз подтверждают, что течение перикардита после перенесенной новой коронавирусной инфекции имеет свои особенности.

Лечение перикардита должно проводиться согласно стандартам оказания медицинской помощи [11, 16]. Нами при строгом соблюдении данных рекомендаций получена выраженная положительная динамика.

Заключение

Данное исследование продемонстрировало особенности осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в виде перикардита в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации, вызванной дельта-штаммом новой коронавирусной инфекции COVID-19. Негативное влияние коронавирусной инфекции на качество жизни пациента диктует необходимость разработки стратегии постковидной реабилитации.

В настоящее время клинические рекомендации по лечению «лонг-ковида» не разработаны. В основном терапия носит симптоматическую и общеукрепляющую направленность. Среднесрочные и долгосрочные последствия COVID-19 для здоровья пациентов на данный момент не выявлены. В большинстве случаев в течение полугода постковидный синдром постепенное регрессирует. Однако у части пациентов сохраняются длительные полиорганные нарушения, развиваются осложнения. Следует избегать воздействия триггеров, которые могут провоцировать обострение постковидной симптоматики: массивные физические нагрузки, переутомления, стрессы, инсоляция, смена климата и привычных условий жизни. Всем переболевшим в течение полугода следует воздержаться от любой плановой иммунизации.

Литература (references)

1. Белоцерковская Ю.Г., Романовских А.Г., Смирнов И.П. и др. COVID-19 // *Consilium Medicum*. – 2021. – Т.23, №3. – С. 261-268. [Belotserkovskaya Yu.G., Romanovskikh A.G., Smirnov I.P. et al. *Consilium Medicum*. *Consilium Medicum*. – 2021. – V.18, N.3 – P. 261-268. (in Russian)]
2. Великая О.В., Хорошилова Н.Е., Лушникова А.В. и др. Особенности диагностики, клинического течения и лечения туберкулезного перикардита // *Туберкулез и болезни легких*. – 2022. – Т.100, №2. – С. 39-43. [Velikaya O.V., Khoroshilova N.E., Lushnikova A.V. et al. *Tuberkulez i bolezni legkih*. Tuberculosis and lung disease. – 2022. – V.100, N2. – P. 39-43. (in Russian)]
3. Волобуев Д.К., Жизневская И.И., Гусева А.А. и др. Экссудативный перикардит у детей, трудности его диагностики (описание клинического случая) // *Иновации в медицине и фармации*. – 2020. – С. 106-108. [Volobuev D.K., Zhiznevskaya I.I., Guseva A.A. et al. *Innovacii v medicine i farmacii*. Innovations in medicine and pharmacy. – 2020. – P. 106-108. (in Russian)]
4. Иванова Г.Е., Баландина И.Н., Бахтина И.С. и др. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // *Физическая и реабилитационная медицина*. – 2020. – Т.2, №2. – С. 140-189. [Ivanova G.E., Balandina I.N., Bakhtina I.S. et al. *Fizicheskaya i reabilitacionnaya medicina*. Physical and rehabilitation medicine. – 2020. – V.2, №2. – P. 140-189. (in Russian)]
5. Иванов Д.О., Петренко Ю.В. Резник В.А. и др. «Дети ковидом не болеют...» Заметки из красной зоны Педиатрического университета. – СПб: СПбГПМУ, 2022.– 208 с. [Ivanov D.O., Petrenko Yu.V. Reznik V.A. et al. «*Deti kovidom ne boleyut...*» *Zametki iz krasnoj zony Pediatricheskogo universiteta*. "Children do not get sick with covid ..." Notes from the red zone of the Pediatric University. – St. Petersburg: SPbSPMU, 2022. – 208 p. (in Russian)]
6. Кантемирова М.Г., Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю. и др. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): актуальная информация и клиническое наблюдение // *Педиатрическая фармакология*. – 2020. – Т.17, №3. – С. 219-229. [Kantemirova M.G., Novikova YU.YU., Ovsyannikov D.YU. et al. *Pediatricheskaya farmakologiya*. Pediatric pharmacology. – 2020. – V.17, N3. – P. 219–229. (in Russian)]
7. Кантемирова М.Г., Коровина О.А., Артамонова В.А. и др. Современная структура заболеваний перикарда и клинико-инструментальная характеристика перикардитов у детей // *Педиатрия*. – 2013. Т.92, №5. – С. 17-23. [Kantemirova M.G., Korovina O.A., Artamonova V.A. et al. *Pediatriya*. Pediatrics. – 2013. – V.92, N.5 – P. 17-23. (in Russian)]
8. Мартынов А.И., Горелов А.В., Малявин А.Г. Методические рекомендации. Особенности течения LONG-COVID инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия. – 2021. – 217с. URL: <https://drive.google.com/file/d/11PtHTrywHJcu-xYbG3ekYB01QiRw40TA/view> [Martynov A.I., Gorelov A.V., Malyavin A.G. *Metodicheskie rekomendacii. Osobennosti techeniya LONG-COVID infekcii. Terapevticheskie i reabilitacionnye meropriyatiya*. Methodological recommendations. Features of the course of LONG-COVID infection. Therapeutic and rehabilitation measures. – 2021. – 217 p. URL: <https://drive.google.com/file/d/11PtHTrywHJcu-xYbG3ekYB01QiRw40TA/view> (in Russian)]
9. Методические рекомендации особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2 (03.07.2020). 16.02.22. URL: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.pdf [Metodicheskie rekomendacii osobennosti klinicheskikh projavlenij i lechenija zabolevaniya, vyzvannogo novoj koronavirusno jinfekciej (COVID-19) u detej. Guidelines for the features of clinical manifestations and treatment of a disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children. Version 2 (03.07.2020) 16.02.22. URL: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.pdf (in Russian)]
10. Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю., Абрамов Д.С. и др. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): учебное пособие / Под ред. Овсянникова Д.Ю., Петрайкиной Е.Е. – М.: РУДН, 2020. – 62 с. [Novikova Yu.Yu., Ovsyannikov D.Yu., Abramov D.S. et al. *Detskij mul'tisistemnyj vospalitel'nyj sindrom, associirovannyj s novoj koronavirusnoj infekciej (COVID-19): uchebnoe posobie*. Paediatric inflammatory multisystem syndrome associated with a new coronavirus infection (COVID-19). a study guide – 2020. – 62 p. (in Russian)]
11. Перикардиты у детей. Клинический протокол диагностики и лечения. – 2016. – 26 с. [Perikardity u detej. *Klinicheskij protokol diagnostiki i lecheniya*. Pericarditis in children. Clinical protocol of diagnosis and treatment. – 2016. – 26 p. (in Russian)]
12. Синдром мультисистемного воспаления у детей и подростков с COVID-19. Научная справка. – ВОЗ, 2020. – 4с. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332095/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Multisystem_Syndrome_Children-2020.1-rus.pdf?sequence=21&isAllowed [Sindrom mul'tisistemnogo

- vospaleniya u detej i podrostkov s COVID-19. Nauchnaya spravka. Multisystem inflammation syndrome in children and adolescents with COVID-19. Scientific reference. – WHO, 2020. – 4 p. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332095/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Multisystem_Syndrome_Children-2020.1-rus.pdf?sequence=21&isAllowed (in Russian)]*
13. Соловьева Н.В., Макарова Е.В., Кичук И.В. Коронавирусный синдром: профилактика психотравмы, вызванной COVID-19 // Русский медицинский журнал. – 2020. – №9. – С. 18-22. [Solovieva N.V., Makarova E.V., Kichuk I.V. *Russki jmedicinskij zhurnal. Russian Medical Journal.* – 2020. – N9. – P. 18-22. (in Russian)]
 14. Сугак А.. Перикардиты: этиология, классификация, клиника, диагностика, лечение // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т.8, №2. – С. 77-84. [Sugak A. *Voprosy sovremennoj pediatrii. Issues of modern pediatrics.* – 2009. – V.8, N.2 – P. 77-84. (in Russian)]
 15. Сукмарова З.Н., Симоненко В.Б., Ибрагимова Ф.М. и др. Экссудативный перикардит как новый специфичный симптом SARS-CoV-2 // Клиническая медицина. – 2021. – Т.99, №3. – С. 192-197. [Sukmarova Z.N., Simonenko V.B., Ibragimova F.M. et al. *Klinicheskaya medicina. Clinical medicine.* – 2021. – V.99, N.3 – P. 192-197. (in Russian)]
 16. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с перикардитами / Под ред. Баранова А.А. – Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2015. – 27 с. [*Federal'nye klinicheskie rekomendacii po okazaniyu medicinskoj pomoshchi detyam s perikarditami. Federal clinical guidelines for the provision of medical care to children with pericarditis.* – Ministry of Health of the Russian Federation, 2015. – 27 с. (in Russian)]
 17. Чистякова М.В., Зайцев Д.Н., Говорин А.В. и др. «Постковидный синдром»: морфо-функциональные изменения и нарушения ритма сердца // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т.26, №7. – С. 32-39 [Chistyakova M.V., Zaitsev D.N., Govorin A.V. et al. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. Russian Journal of Cardiology.* – 2021. – V.26, N7. – P. 32-39. (in Russian)]

Информация об авторах

Легонькова Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: legonkova@yandex.ru

Штыкова Ольга Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: doctoros@mail.ru

Сарманова Лариса Васильевна – зав. педиатрическим отделением ОГБУЗ «Детская клиническая больница» г. Смоленска. E-mail: legonkova@yandex.ru

Шпаковская Ксения Сергеевна – ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: madam.isaeva.k@yandex.ru

Толстикова Екатерина Андреевна – студентка педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет». E-mail: tolstikovakatia@yandex.ru

Дубровина Юлия Александровна – ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: yulya_zakharova_1995@bk.ru

Воднева Лариса Михайловна – ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: lavoda93@yandex.ru

Дударева Анастасия Леонидовна – ординатор кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nastiyadudareva@mail.ru

Фоменкова Мария Александровна – ординатор кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: maryashurmina@yandex.ru

Гальперин Александр Александрович – студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: galperin.sasha@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ЭКСТРЕННЫЕ И ПЛАНОВЫЕ ОПЕРАТИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА ФОНЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)**© Авдеева Т.Г.¹, Острейков И.Ф.², Усачев Р.К.^{1,3}, Олейник Д.О.¹, Пудовкина М.М.¹**¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 2014019, Смоленск, ул. Крупской, 28²Российская медицинская академия дополнительного профессионального образования, Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр.1³Смоленская областная клиническая больница, Россия, 214018, Смоленск, пр-т Гагарина 27, 27а*Резюме*

Цель. Изучить особенности течения раннего послеоперационного периода у детей подвергшихся плановому и экстренному оперативному вмешательству под общим наркозом на фоне коронавирусной инфекции (COVID-19).

Методика. Проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей и статистических данных о характере течения раннего послеоперационного периода у детей, получивших экстренные и плановые оперативные вмешательства под общим наркозом в зависимости от возраста, пола, наличия соматических заболеваний. Впервые проанализировано влияние коронавирусной инфекции у данного контингента больных на течение послеоперационного периода. Исследования выполнялись на базе отделения детской хирургии, отделения анестезиологии и реанимации ОГБУЗ Смоленская областная клиническая больница в период с 01.09.2020 по 28.02.2021 гг. неблагоприятный по эпидемиологической ситуации ковидной инфекции.

Методом сплошной выборки проанализированы истории болезни (форма 003/у) у 164 детей, подвергшихся оперативному вмешательству. Одновременно изучен анамнез, имеющихся у них сопутствующих заболеваний по форме 112/у (история развития ребенка), представленные из детских поликлиник по месту жительства. При подозрении на коронавирусную инфекцию по данным эпидемиологического анамнеза и при развитии клиники ОРВИ у детей в первые 7 дней после операции, проводилась лабораторная диагностика методом ПЦР на наличие возбудителя SARS-CoV-2 (COVID-19). У 12 детей выявлена (ПЦР+).

Проведен сравнительный анализ инструментальных, лабораторных методов обследования у детей с подтвержденной коронавирусной инфекцией (COVID-19) и при ее отсутствии. Все результаты обработаны статистически. Для проверки гипотезы о нормальности распределения исследуемых признаков использовали критерий согласия χ^2 Пирсона с равно частотной группировкой данных при уровне значимости 0,05. Автоматизацию критерия обеспечивали посредством статистических функций табличного процессора Excel [5]. Достоверность различия изучаемых признаков оценивалась с использованием углового преобразования Фишера. Статистическая значимость признавалась при вероятности >95% ($p < 0,05$).

Результаты. Проведена оценка течения раннего послеоперационного периода у всех детей, прооперированных по экстренным и плановым показаниям под общим наркозом с учетом лабораторно подтвержденной новой коронавирусной инфекции и детей без наличия инфекционно-вирусных заболеваний. Срок госпитализации у детей на фоне коронавирусной инфекции увеличивался от 2 до 2,5 раз. Установлено, что дети, у которых была верифицирована SARS-CoV-2 (COVID-19) в отличие от детей без отягченного эпидемиологического анамнеза чаще имели осложнения в послеоперационном периоде, а также требовали перевода в палату интенсивной терапии непосредственно после операции или раннем послеоперационном периоде в (83,3%). Пациенты с подтвержденной SARS-CoV-2 (COVID-19) имели показания в более длительной медикаментозной (этиотропной противовирусной, гормональной, антибактериальной, антикоагулянтной терапии), длительной респираторной поддержке в условиях палаты интенсивной терапии. Наиболее частыми осложнениями в послеоперационном периоде в группе детей с лабораторно подтвержденной новой коронавирусной инфекцией являлись: двухсторонняя полисегментарная пневмония (75%), развитие гастроинтестинальных симптомов (33,3%), тромбозы глубоких вен (16,7% случаев). Одновременно проанализировав лабораторные показатели у данной группы детей, достоверно установлено, что у детей, на фоне SARS-CoV-2 (COVID-19) в общем анализе крови наблюдалась лимфо- и лейкопения в (91,6%), в

биохимическом анализе крови повышался уровень С-реактивного белка в 15-20 раз (100%), ЛДГ в 2-2,5 раза (91,6%). Имели место изменения в коагулограмме в виде повышения D-димера, фибриногена >2 норм, снижения АЧТВ и протромбинового времени, в результате чего можно установить более высокий риск развития гиперкоагуляции (ДВС-синдрома) в послеоперационном периоде у детей данной группы. Важно отметить, что дети с коронавирусной инфекцией после выписки из стационара хирургического профиля ОГБУЗ СОКБ в 41,6% случаев (5 детей) требовали продолжения лечения в условиях инфекционного отделения ОГБУЗ ГКБ №1, учитывая сохраняющуюся клинику инфекционно-вирусного заболевания и лабораторно подтвержденной ПЦР (+) SARS-CoV-2 (COVID-19).

Проводя сравнительную характеристику сопутствующих заболеваний, выявлено, что наиболее тяжелое течение SARS-CoV-2 (COVID-19) наблюдалось у детей с отягощенным соматическим фоном, тогда как у детей без соматических заболеваний SARS-CoV-2 (COVID-19) протекала в легкой или среднетяжелой степени.

Ключевые слова: дети, COVID-19, SARS-COV-2, диагностика, клинические проявления, соматические заболевания, оперативные вмешательства, послеоперационный период

FEATURES OF THE COURSE OF THE EARLY POSTOPERATIVE TIME IN CHILDREN WHO UNDERWENT EMERGENCY AND PLANNED SURGICAL INTERVENTIONS AGAINST THE BACKGROUND OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)

Avdeeva T.G.¹, Ostreikov I.F.², Usachev R. K.^{1,3}, Oleynik D.O.¹, Pudovkina M.M.¹

¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

²Russian Medical Academy of Additional Professional Education, 2/1, p.1, Barrikadnaya St., 125993, Moscow, Russia

³Smolensk Regional Clinical Hospital, 27,27a, Gagarin Ave, 214018, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. To study the features of the course of the early postoperative time in children who underwent planned and emergency surgery under general anesthesia against the background of coronavirus infection (COVID-19).

Methods. A comparative analysis of clinical and laboratory parameters and statistical data on the nature of the course of the early postoperative period in children who received emergency and planned surgical interventions under general anesthesia, depending on age, gender, and the presence of somatic diseases, was carried out. For the first time, the influence of coronavirus infection in this cohort of patients on the course of the postoperative period was analyzed. The studies were carried out on the basis of the Department of Pediatric Surgery, Department of Anesthesiology and Resuscitation of the Smolensk regional clinical hospital in the period from 01.09.2020 to 28.02.2021.

The case histories (form 003/y) of 164 children who underwent surgical intervention were analyzed using a continuous sample method. At the same time, the authors studied the catamnesis, their existing concomitant diseases in the form of 112/y (history of child development), presented from children's polyclinics at the place of residence. If a coronavirus infection was suspected according to the epidemiological history and the development of the ARVI clinic in children in the first 7 days after surgery, laboratory diagnostics by PCR for the presence of the pathogen SARS-CoV-2 (COVID-19) was performed. 12 children(PCR+).

A comparative analysis of instrumental, laboratory methods of examination in children with confirmed coronavirus infection (COVID-19) was carried out. All results are processed statistically. To test the hypothesis about the normality of the distribution of the studied features, we used the Pearson χ^2 agreement criterion with an equally frequent grouping of data at a significance level of 0.05. Automation of the criterion was provided by statistical functions of the Excel table processor [5]. The reliability of the difference between the studied features was evaluated using the angular Fisher transform. Statistical significance was recognized with a probability of >95% ($p < 0.05$).

Results. The assessment of the course of the early postoperative period was carried out in all children operated on for emergency and planned indications under general anesthesia, taking into account laboratory-confirmed new coronavirus infection and children without the presence of infectious and viral diseases. The duration of hospitalization in children with coronavirus infection increased from 2 to 2.5 times. It was found that children who had verified SARS-CoV-2 (COVID-19), in contrast to children

without an aggravated epidemiological history, were more likely to have complications in the postoperative period, and also required transfer to the intensive care unit immediately after surgery or in the early postoperative period (83.3%). Patients with confirmed SARS-CoV-2 (COVID-19) had indications for longer-term medication (etiotropic antiviral, hormonal, antibacterial, anticoagulant therapy), long-term respiratory support in the intensive care unit. The most frequent complications in the postoperative period in the group of children with laboratory-confirmed new coronavirus infection were: bilateral polysegmental pneumonia (75%), the development of gastrointestinal symptoms (33.3%), deep vein thrombosis (16.7% of cases). At the same time, analyzing the laboratory parameters in this group of children, it was reliably established that in children, against the background of SARS-CoV-2 (COVID-19), lympho- and leukopenia (91.6%) was observed in the general blood test, the level of C-reactive protein increased 15-20 times (100%), LDH 2-2.5 times (91.6%). There were changes in the coagulogram in the form of an increase in D-dimer, fibrinogen > 2 norms, a decrease in APTT and prothrombin time, as a result of which it is possible to establish a higher risk of hypercoagulation (DIC) in the postoperative period in children of this group.

It is important to note that children with coronavirus infection after discharge from the hospital of the surgical profile of the OGBUZ SOKB in 41.6% of cases (5 children) required continued treatment in the infectious department of the OGBUZ GKB No. 1, taking into account the continuing clinic of infectious-viral disease and laboratory-confirmed PCR (+) SARS-CoV-2 (COVID-19).

A comparative characterization of concomitant diseases revealed that the most severe course of SARS-CoV-2 (COVID-19) was observed in children with a burdened somatic background, while in children without somatic diseases SARS-CoV-2 (COVID-19) was mild to moderate.

Keywords: children, COVID-19, SARS-COV-2, diagnosis, clinical manifestations, somatic diseases, surgical interventions, postoperative time

Введение

С начала 2020 г. активное распространение в мире и в частности России получило острое инфекционное заболевание, вызываемое новым штаммом коронавируса SARSCoV-2 с аэрозольно-капельным и контактно-бытовым механизмом передачи [3]. Патогенетически COVID-19 характеризуется вирусемией, локальным и системным иммуновоспалительным процессом, гиперактивностью коагуляционного каскада, эндотелиопатией, гипоксией, что приводит к развитию микро- и макротромбозов. Заболевание протекает от бессимптомных до клинически выраженных форм с интоксикацией, лихорадкой, поражением эндотелия сосудов, легких, сердца, почек, ЖКТ, центральной и периферической нервной систем, с риском развития осложнений (ОРДС, ДН, ТЭЛА, сепсис, шок) [6]. У детей и подростков может наблюдаться вариант клинического течения в виде легкой, средней, тяжелой формы и мультисистемного воспалительного синдрома [4].

В данной статье мы рассматриваем данные о влиянии COVID-19 на течение раннего послеоперационного периода у детей, на частоту послеоперационных осложнений. В России 19.06.2020 г. вступил в силу приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №513н, который регламентирует порядок плановой госпитализации в медицинские организации, оказывающие специализированную, в т.ч. высоко технологичную помощь, в условиях сохранения рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 [6]. Согласно документам, всем пациентам на догоспитальном этапе, не ранее чем за 7 дней до поступления в стационар, планово должно быть проведено лабораторное исследование биоматериала (мазок из носо- и ротоглотки) на наличие COVID-19.

Несмотря на это, остается невозможным исключить наличие COVID-19 у детей поступивших в стационар по экстренным показаниям и требующих неотложного оперативного вмешательства. Эта группа детей является наиболее прогностически неясной и заслуживает детального анализа и изучения.

Цель исследования – изучить особенности течения раннего послеоперационного периода у детей подвергшихся плановому и экстренному оперативному вмешательству под общим наркозом на фоне коронавирусной инфекции (COVID-19).

Методика

Проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей и статистических данных о характере течения раннего послеоперационного периода у детей, получивших экстренные и плановые оперативные вмешательства под общим наркозом в зависимости от возраста, пола, наличия соматических заболеваний. Впервые проанализировано влияние коронавирусной инфекции у данного контингента больных на течение послеоперационного периода.

Исследования выполнялись на базе отделения детской хирургии, отделения анестезиологии и реанимации ОГБУЗ СОКБ в период с 01.09.2020 по 28.02.2021 гг. неблагоприятный по эпидемиологической ситуации ковидной инфекции [6].

Методом сплошной выборки проанализированы истории болезни (форма 003/у) у 164 детей, подвергшихся оперативному вмешательству. Одновременно изучен катамнез, имеющихся у них сопутствующих заболеваний по форме 112/у (история развития ребенка), представленные из детских поликлиник по месту жительства.

Дети распределены по возрастным группам: 1-я – от 0 до 3 лет (36 детей) из них с подтвержденным диагнозом SARSCoV-2 (COVID-19) - 4 ребенка, 2-я – от 4 до 7 лет (76 детей), COVID(+) – 4 ребенка, 3-я – 8-12 лет (52 ребенка), COVID(+) – 4, что соответствует возрастной периодизации [1].

Впервые представлены данные по количеству детей, прооперированных по экстренным показаниям (11 детей) с учетом лабораторно подтвержденной новой коронавирусной инфекции и контактных по коронавирусной инфекции и 1 ребенок из группы плановых оперативных вмешательств с COVID-инфекцией. Проведена сравнительная характеристика традиционных клинико-лабораторных показателей у всех наблюдаемых пациентов в предоперационном и раннем послеоперационном периоде (биохимический анализ крови (СРБ, электролиты, трансаминазы, общий белок (альбумин), осмолярность, коагулограмма, общий анализ крови, мочи).

При подозрении на коронавирусную инфекцию по данным эпидемиологического анамнеза и при развитии клиники ОРВИ у детей в первые 7 дней после операции, проводилась лабораторная диагностика методом ПЦР на наличие возбудителя SARSCoV-2 (COVID-19). У 12 детей выявлена (ПЦР +), из них 11 детей поступали по экстренным показаниям и 1 человек при плановом.

Проведен сравнительный анализ инструментальных методов обследования у детей с Ds U07.1: МСКТ ОГК (8 детей), Rg-ОГК (12 детей), УЗИ ОБП (13 детей), плевральной полости (2 детей), брюшинного пространства (9 детей), ЭКГ (12 детей), Дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей (3 ребенка).

Все результаты обработаны статистически. Для проверки гипотезы о нормальности распределения исследуемых признаков использовали критерий согласия χ^2 Пирсона с равно частотной группировкой данных при уровне значимости 0,05. Автоматизацию критерия обеспечивали посредством статистических функций табличного процессора Excel [5]. Достоверность различия изучаемых признаков оценивалась с использованием углового преобразования Фишера. Статистическая значимость признавалась при вероятности $>95\%$ ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

Как показывает анализ эпидемиологических данных, подъем заболеваемости в России SARSCoV-2 (COVID-19) отмечался с начала сентября 2020 г. [6] (табл. 1). Проанализированы данные по распространенности COVID-19 у детей перенесших экстренные и плановые оперативные вмешательства за период с 1.09.2020 (когда впервые вирус SARSCoV-2 был диагностирован у прооперированного ребенка) по 28.02.2021. За этот период времени оперативному вмешательству подверглось 164 ребенка, из них по экстренным показаниям прооперировано 37 детей, планово 127 детей. Учитывая, что лабораторная ПЦР диагностика у планово прооперированных больных детей проводилась только в случае развития клиники респираторно-вирусного процесса, вирус был идентифицирован у одного ребенка (0,78%), а в группе детей, подвергшихся оперативному вмешательству по экстренным показаниям вирус SARSCoV-2 (COVID-19) идентифицирован у 11 детей из 37 человек (29,7%).

Таблица 1. Сравнительная возрастная характеристика детей, получивших общий наркоз при экстренных и плановых вмешательствах за период с 01.09.2020 по 28.02.2021 с учетом заболеваемости SARSCoV-2 (COVID-19)

Возраст	До 3-х лет		4-7 лет		8-12 лет	
	Экстр.	План.	Экстр.	План.	Экстр.	План.
Характер оперативного вмешательства	10*	26*	26*	62*	13*	39*
SARSCoV-2 (COVID-19) идентифицирован	4*	0*	3*	1*	4*	0*
% SARSCoV-2 (COVID-19) идентифицированных	40#	0#	21,4#	1,61#	30,7*	0*

Примечание: # – различия между группами ($p \leq 0,01$), * – различия между группами ($p \leq 0,05$)

Проанализировав количество детей, у которых был идентифицирован SARSCoV-2 (COVID-19), достоверно установлено, что эта группа значительно больше среди детей, прооперированных по экстренным показаниям (29,7 %) в сравнении с детьми прооперированными планово (0,78%). ($p \leq 0,05$) Течение раннего послеоперационного периода у данной группы детей, протекало наиболее тяжело. Из 11-ти человек в ОПИТ непосредственно после операции или в течении первых 3-х дней были переведены 10 детей (90,9%), тогда как в группе детей прооперированных по экстренным показаниям и не имеющих сопутствующей коронавирусной инфекции из 26 детей в условиях ОПИТ проходило лечение 9 детей или (34,6 %) ($p \leq 0,05$) Опираясь на ранее полученные данные, было установлено, что средний койко-день пребывания в стационаре у детей разных возрастных групп находился в пределах от 5,7 койко-дня (у детей прооперированных планово в группе от 8 до 12 лет) до 11,7 койко-дня у детей в группе от 0 до 3-х лет, прооперированных по экстренным показаниям ($p \leq 0,05$).

Проанализировав по возрастам средний койко-день пребывания в условиях стационара в группе детей, прооперированных по экстренным показаниям с учетом наличия диагноза SARSCoV-2 (COVID-19) и его отсутствия, было установлено, что наиболее больший средний койко-день был в возрастной группе от 0 до 3-х лет с подтвержденным SARSCoV-2 (COVID-19) (18,7 койко-дней), тогда как в возрастных группах детей без коронавирусной инфекции он находился в пределах от 7,6 до 12,4. ($p \leq 0,05$) Данные представлены на рис. 1.

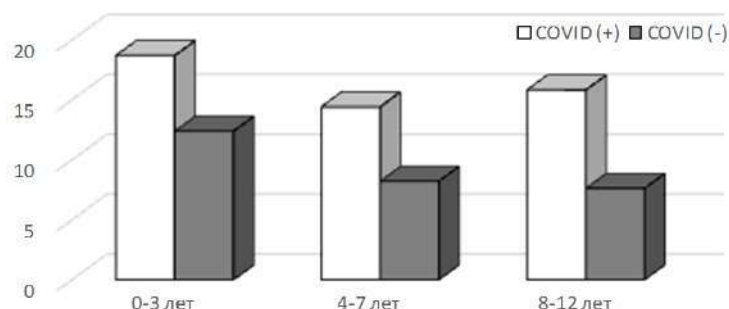


Рис. 1. Средний койко-день пребывания в стационаре детей с учетом возрастной периодизации, прооперированных по экстренным показаниям с подтвержденным диагнозом SARSCoV-2 (COVID-19) и без

Средний койко-день пребывания в стационаре в группе детей от 0 до 3-х лет составил 18,7 койко-дней при подтвержденном диагнозе SARSCoV-2 (COVID-19) и 12,4 койко-дня у детей без коронавирусной инфекции. В возрастной группе детей от 4-х до 7 лет 14,4 пребывания койко-дня в первом случае и 8,2 – во втором, а в группе от 8 до 12 лет 15,8 и 7,6 койко-дня соответственно.

Анализируя полученные данные, установлено, что дети, перенесшие оперативное вмешательство на фоне SARSCoV-2 (COVID-19) требовали более длительного пребывания в стационаре, а в некоторых случаях продолжения лечения в условиях инфекционного стационара ОГБУЗ ГКБ №1 5 детей (45,4%).

У детей, перенесших коронавирусную инфекцию длительно сохранялась лихорадка в послеоперационном периоде, подъемы температуры имели волнообразный характер. В большинстве случаев гипертермия отмечалась в первые трое суток начала вирусного процесса, затем наблюдалось снижение температуры до субфебрильных цифр или же ее нормализация на 4-5 сутки и повторный подъем температуры отмечался на 6-7 сутки заболевания. В 75% случаев на фоне SARSCoV-2 (COVID-19) развивалась двухсторонняя полисегментарная пневмония (9 детей), степень повреждения легочной ткани варьировалась от 8% (КТ-1) до 65% (КТ-3). Развитие пневмонии всегда сопровождалось клиникой прогрессирующей дыхательной недостаточности, в

виде нарастающей одышки, снижением SpO₂, P/F. Данный фактор осложнял период отключения от респираторной поддержки в условиях ОРИТ у детей с более массивным повреждением легочной ткани КТ-2 (3-е детей), КТ-3 (2 ребенка), дети требовали более длительной инсуффляции увлажненным O₂. В 8,3% случаев (1 ребенок) вирусная пневмония осложнилась бактериально-деструктивной с образованием внутрилегочного абсцесса. (p≤0,05)

Тромбоз глубоких вен (16,7%) в послеоперационном периоде развивался у детей с подтвержденной вирусной пневмонией, а также имеющих сопутствующие заболевания. В первом случае тромбоз бедренной вены правой нижней конечности развился у ребенка 8-ми лет, имеющим ожирение II степени (ИМТ 37,3). Во втором случае у ребенка развился мезентериальный тромбоз, у него сопутствующие заболевания: ДЦП, ВИЧ.

По данным, представленным в клинических рекомендациях и некоторых научных статьях [4, 10, 11], гастроинтестинальные симптомы являются одним из основных проявлений мультисистемного воспалительного синдрома (МВС) у детей. Они включают - боль в животе, рвоту, тошноту, диарею, одинофагию. Клиническая картина сходна с проявлениями острого вирусного гастроэнтерита.[4] С подобными жалобами поступило 4 ребенка. При дальнейшей дифференциальной диагностике в ходе оперативного вмешательства было установлено, что абдоминальная форма течения новой коронавирусной инфекции протекала в виде мезаденита (8,7%) от общего количества детей, клиники энтероколита (25%) (табл. 2). Но следует заметить, что у данной группы детей не было симптомов МВС, и не наблюдалось значительного повреждения легочной ткани (полисегментарной пневмонии). Только у одного ребенка установлены изменения на МСКТ ОГК в виде локального изменения в легких по типу «матового стекла»(8% КТ-1). Также не приходится говорить о сопутствующих заболеваниях в данной группе, так как только в одном случае при оперативном вмешательстве была обнаружена киста селезенки, в остальных случаях дети не относились к группе часто болеющих, не наблюдались у гастроэнтеролога, не имели сопутствующих соматических заболеваний.

Таблица 2. Виды осложнений новой коронавирусной инфекции у детей с установленным диагнозом SARSCoV-2 (COVID-19)

Нозологическая форма	Кол-во больных	
	абс.	%
Вирусная пневмония	9	75
Бактериальная деструктивная пневмония	1	8,3
Тромбоз глубоких вен (ТГВ)	2	16,7
Мезаденит	1	8,3
Энтероколит	3	25

Примечание: * – различия между группами (p≤0,05)

Распределив 12 детей (ПЦР +) по форме течения заболевания [4], мы установили, что легкая форма течения заболевания наблюдалась у 3-х детей, со средней степенью тяжести SARSCoV-2 (COVID-19) проходило лечение 4 ребенка, тяжелая форма (3 ребенка), мультисистемный воспалительный синдром (2 ребенка). У одного ребенка течение крайне тяжелой формы (МВС) закончилось летальным исходом (рис. 2).

Как уже было замечено ранее в анализе осложнений новой коронавирусной инфекции, тяжелая форма течения и МВС на фоне SARSCoV-2 (COVID-19) в 100% случаев наблюдалась у детей с наличием сопутствующих соматических патологий (хронические респираторные заболевания – 2 ребенка, ожирение – 1 ребенок, хронические инфекционно-вирусные процессы – 1 ребенок, ДЦП – 1 ребенок) (p≤0,05).



Рис. 2. Количественная характеристика форм течения SARSCoV-2 (COVID-19)

Анализируя лабораторные показатели у группы детей с подтвержденным SARS-CoV-2 (COVID-19), в общем анализе крови наблюдалась лимфо- и лейкопения в начале заболевания (11 детей, 91,6%), в биохимическом анализе крови повышался уровень С-реактивного белка в 15-20 раз (12 детей, 100%), ЛДГ в 2-2,5 раза (11 детей, 91,6%). Следует заметить, что диагностика уровня ИЛ-6 у данной группы детей не проводилась в виду отсутствия лабораторных материалов на базе ОГБУЗ СОКБ. Изменения в коагулограмме по четырем показателям (АЧТВ, протромбиновое время, МНО, фибриноген) у болеющих детей SARS-CoV-2 (COVID-19), в сравнении с показателями коагулограммы у детей, не болеющих SARS-CoV-2 (COVID-19) характеризовались: средний показатель АЧТВ составил в первой группе 22,4 сек, во второй группе его значение было 26,3 сек. Протромбиновое время у детей с подтвержденным диагнозом SARS-CoV-2 (COVID-19) составило 12,6 сек., тогда как во второй группе среднее значение составило 13,7 сек. Фибриноген у детей с легким и средним течением коронавирусной инфекции находился в пределах нормы (2-4 г/л), а в случае тяжелой формы и МВС повышался до 5,62 г/л. Среднее значение фибриногена составило в группе (ПЦР+) 4,22 г/л, а в группе (ПЦР-) – 3,22 г/л. ($p \leq 0,05$) Изучая показатели МНО, достоверных различий обнаружено не было (рис. 3). Анализ уровня D-димера проводился только в случаях лабораторно подтвержденной новой коронавирусной инфекции и был повышен у данной группы детей >2 норм ($p \leq 0,05$).

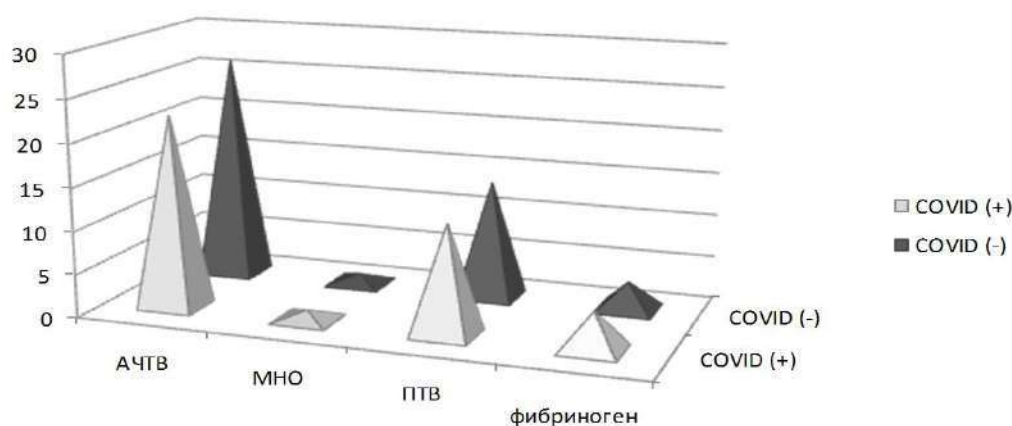


Рис. 3. Сравнительная характеристика показателей свертывающей системы крови (коагулограммы) у детей на фоне SARS-CoV-2 (COVID-19) и детей, не имеющих сопутствующих инфекционно-вирусных процессов. * – различия между группами ($p \leq 0,05$)

Заключение

Впервые проведен анализ течения и исходов раннего послеоперационного периода у детей на фоне лабораторно подтвержденной коронавирусной инфекции с учетом возрастных особенностей, наличия сопутствующих заболеваний и характера оперативного вмешательства. Установлено, что срок госпитализации увеличивался от 2 до 2,5 раз в стационаре и составлял в группе детей от 0 до 3-х лет 18,7 койко-дней при подтвержденном диагнозе SARS-CoV-2 (COVID-19) и 12,4 койко-дней у детей без коронавирусной инфекции. В возрастной группе от 4-х до 7 лет средние показатели составили 14,4 койко-дней в первом случае и 8,2 – во втором, а в группе от 8 до 12 лет они соответствовали 15,8 и 7,6 койко-дней соответственно.

Установлено, что дети, у которых была верифицирована SARS-CoV-2 (COVID-19) в отличие от детей без отягченного эпидемиологического анамнеза чаще имели осложнения в послеоперационном периоде, а также требовали перевода в палату интенсивной терапии непосредственно после операции или раннем послеоперационном периоде в (83,3%). Пациенты с подтвержденной SARS-CoV-2 (COVID-19) требовали более длительной медикаментозной (этиотропной противовирусной, гормональной, антибактериальной, антикоагулянтной терапии), длительной респираторной поддержки в условиях палаты интенсивной терапии.

Наиболее частыми осложнениями в послеоперационном периоде в группе детей с лабораторно подтвержденной новой коронавирусной инфекцией являлись: двухсторонняя полисегментарная пневмония (75%), развитие гастроинтестинальных симптомов (33,3%), тромбозы глубоких вен (16,7% случаев).

Одновременно проанализировав лабораторные показатели у данной группы детей, достоверно установлено, что у детей, на фоне SARS-CoV-2 (COVID-19) в общем анализе крови наблюдалась лимфо- и лейкопения в (91,6%), в биохимическом анализе крови повышался уровень С-реактивного белка в 15-20 раз (100%), ЛДГ в 2-2,5 раза (91,6%). Имели место изменения в коагулограмме в виде повышения D-димера, фибриногена >2 норм, снижения АЧТВ и протромбинового времени, в результате чего можно установить более высокий риск развития гиперкоагуляции (ДВС-синдрома) в послеоперационном периоде у детей данной группы.

Важно отметить, что дети с коронавирусной инфекцией после выписки из стационара хирургического профиля ОГБУЗ СОКБ в 41,6% случаев (5 детей) требовали продолжения лечения в условиях инфекционного отделения ОГБУЗ ГКБ №1, учитывая сохраняющуюся клинику инфекционно-вирусного заболевания и лабораторно подтвержденной ПЦР (+) SARS-CoV-2 (COVID-19).

Проводя сравнительную характеристику сопутствующих заболеваний, отмечалось, что наиболее тяжелое течение SARS-CoV-2 (COVID-19) наблюдалось у детей с отягченным соматическим фоном, тогда как у детей без соматических заболеваний SARS-CoV-2 (COVID-19) протекала в легкой или среднетяжелой степени. Наличие коронавирусной инфекции является плохим прогностическим критерием, влияющим на течение и исход раннего послеоперационного периода. Данное заболевание требует ранней лабораторной диагностики, неотложного изменения медикаментозной терапии и тактики ведения пациента в случае подтверждения SARS-CoV-2 (COVID-19) в послеоперационном периоде.

Литература (references)

1. Авдеева Т.Г., Острейков И.Ф., Евсеев А.В. Усачев Р.К. Клинико-возрастная характеристика детей и подростков, получивших экстренные и плановые оперативные вмешательства под общим наркозом. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии* 2020. – Т.19, №1. – С. 95-101. [Avdeeva T.G., Ostreykov I.F., Evseev A.V. Usachev R.K. Clinical and age characteristics of children and teenagers who received emergency and planned surgical interventions under general anesthesia. *Bulletin of the Smolensk state medical Academy*. – 2020. – V.19, N1. – P. 95-101. (in Russian)]
2. Вельтищев Ю.Е., Шаробаро В.Е. Неотложные состояния у детей. – М., 2011. – 512 с. [Veltishev Yu.E., Sharobaro V.E. *Neotlozhnye sostojaniya u detej*. Urgent conditions in children. – Moscow. – 2011. – 512 p. (in Russian)]
3. Идам-Сюрюн Д.И., Жиркова Ю.В., Михельсон В.А., Сепбаева А.Д. Немедикаментозные методы профилактики боли у новорожденных детей // Анестезиология и реаниматология. – М.: Медгиз, 2008. – №1. – С. 60-63. [Idam-Syuryun D. I., Zhirkova Yu. V., Mikhelson V. A., Sepbaeva A.D. *Anesteziologija i reanimatologija*. Anesthesiology and intensive care. – Moscow: Medgiz, 2008. – N1. – P. 60-63. (in Russian)]
4. Методические рекомендации особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей Версия 2. (утв. Минздравом России от 03.07.2020)
5. Лямец Л.Л., Евсеев А.В. Методика проверки гипотезы о нормальном распределении малой выборки в фармакологических исследованиях // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т.18, №1. – С. 55-66. [Ljamec L.L., Evseev A.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2019. – V.18, N1. – P. 55-66. (in Russian)]
6. Намазова-Баранова Л.С. Коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей (состояние на апрель 2020). Педиатрическая фармакология. – 2020. – Т.17(2). – С. 85-94. [Namazova-Baranova L.S. *Pediatricheskaya farmakologiya*. Pediatric Pharmacology. – 2020. – V.17(2). – P. 85-94. (in Russian)]
7. Острейков И.Ф. Анестезиологическая защита при оперативных вмешательствах у детей и оценка ее эффективности. – Москва, 1983. – С. 4-30. [Ostreykov I.F. *Anesteziologicheskaja zashhita prioperativnyh vmeshatel'stvah u detej i ocenka ee jeffektivnosti*. Anesthetic protection during surgical interventions in newborns, 1983. – P. 4-30. (in Russian)]
8. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19 марта 2020 г. №198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 19 марта 2020 г. Регистрационный № 57786)
9. Henry B.M., Lippi G., Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019 // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2020. j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0272/cclm-2020-0272.xm. doi: 10.1515/cclm-2020-0272.
10. Guo L., Ren L., Yang S. et al. Profiting early humoral response to diagnose novel Coronavirus Disease (COVID-19) // *Clinical Infectious Diseases*. – 2020. ciaa310. doi: 10.1093/cid/ciaa310.

11. Zhang J., Dong X., Cao Y. et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China // Allergy. – 2020. doi: 10.1111/all.14238.

Информация об авторах

Авдеева Татьяна Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: avdeevasmol@mail.ru

Острейков Иван Федорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и токсикологии детского возраста ФГБОУ ВПО «Российская медицинская академия дополнительного профессионального образования» Минздрава России E-mail: ifo_41@mail.ru

Усачев Роман Константинович – аспирант кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач анестезиолог-реаниматолог ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница». E-mail: roman_grafoman@mail.ru

Олейник Денис Олегович – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: oleinik6767@gmail.com

Пудовкина Мария Михайловна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: pudoquina.masch@icloud.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 618.17-008.8-053.81

3.1.4 Акушерство и гинекология

DOI: 10.37903/vsgma.2022.2.15

EDN: NXCBVB

**НАРУШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У СТУДЕНТОК МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА
© Кравцова А.В., Покусаева В.Н., Лямец Л.Л., Прошина Д.А.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Изучить структуру и частоту нарушений менструальной функции у студенток, определить их взаимосвязь с массой тела.

Методика. Проведено исследование, направленное на анализ менструальной функции студенток 1-6 курса Смоленского государственного медицинского университета. Анкета была составлена с использованием классификации нарушений менструального цикла FIGO. В опросе приняли участие 468 девушек, в анализ включено 464, соответствовавших критериям включения. Средний возраст исследуемых составил $21,4 \pm 0,2$ лет. Оценка массы тела производилась с помощью индекса Кетле.

Результаты. В ходе исследования полименорея была установлена у 1,0% анкетированных, опсоменорея у 6,7%, олигоменорея у 2,4% девушек. У четверти респонденток (25,2%) была зафиксирована гиперменорея. Гипоменорея отмечалась у 4,2%. Половина исследуемых имела болезненные менструации (49,4%). Нерегулярный менструальный цикл был отмечен у 7,7% студенток. При анализе взаимосвязи индекса массы тела и НМЦ было установлено, что частые и скудные менструации чаще ассоциировались с дефицитом массы тела, тогда как гиперменструальный синдром с ее избытком.

Заключение. Согласно данным проведенного исследования, основными видами нарушений менструального цикла у студенток стали дисменорея (49,4%) и гиперменорея (25,2%). Была доказана взаимосвязь между массой тела и нарушениями менструального цикла.

Ключевые слова: студентки, нарушения менструальной функции, масса тела

MENSTRUAL DISORDERS IN FEMALE MEDICAL UNIVERSITY STUDENTS**Kravtsiva A.V., Pokusaeva V.N., Lyamets L. L., Proshina D.A.***Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia**Abstract*

Objective. To study the structure and frequency of menstrual disorders in female students, to determine their relationship with body weight.

Methods. A study was conducted aimed at analyzing the menstrual cycle in female students of the 1st-6th year of Smolensk State Medical University. The questionnaire was compiled using the FIGO classification of menstrual disorders. 468 girls took part in the survey, 464 who met the inclusion criteria were included in the analysis. The average age of the subjects was 21.4 ± 0.2 years. The body weight was estimated using the Quetelet index.

Results. During the study, polymenorrhea was found in 1.0% of the respondents, opsomenorrhea in 6.7%, oligomenorrhea in 2.4% of the girls. A quarter of respondents (25.2%) had hypermenorrhea. Hypomenorrhea was observed in 4.2%. Half of the subjects had painful menstruation (49.4%). Irregular menstrual cycle was observed in 7.7% of female students. The analyse of the relationship between body mass index and menstrual disorders demonstrated polymenorrhea and hypomenorrhea was associated with a weight deficiency, whereas hypermenstrual syndrome with an excessive weight.

Conclusions. According to the study, the main types of menstrual disorders in female students were dysmenorrhea (49.4%) and hypermenorrhea (25.2%). The relationship between body weight and menstrual cycle disorders has been proven.

Keywords: female students, menstrual disorders, body weight

Введение

По данным эпидемиологических исследований, нарушения менструального цикла (НМЦ) в структуре гинекологической заболеваемости достигают 53% в общей популяции женщин и являются наиболее частой причиной обращения женщин к гинекологу [14]. В раннем репродуктивном возрасте этот показатель несколько ниже – 20% всех посещений, что обусловлено тем, что далеко не каждая юная женщина спешит обращаться к врачу. По данным социологических исследований, лишь каждая пятая больная с НМЦ прибегает к медицинской помощи своевременно [21].

Причинами аномальных маточных кровотечений, в соответствии с определением FIGO, могут быть как органические, так и неорганические факторы. У молодых девушек НМЦ, как правило, носят функциональный характер и нередко обусловлены психоэмоциональными нагрузками и нарушениями углеводно-жирового обмена [20]. Наиболее часто нарушения проявляются дисменореей (болезненные менструации), гиперменореей (обильные менструации), меноррагиями (длительные и обильные менструации), полименореей (интервал менее 21 дня), олигоменореей (короткие менструации, менее 2 дней), гипоменструальным синдромом (скудные, короткие менструации), опсоменореей (редкие менструации, менструальный цикл более 35 дней), а в самых неблагоприятных случаях вторичной аменореей (отсутствие менструации 6 месяцев и более). Перечисленные выше сбои менструального ритма у молодых девушек зачастую оказываются стресс-зависимыми. При этом стрессовые факторы не всегда носят катастрофический угрожающий жизни характер. Чаще стресс связан с субъективно значимыми переживаниями, относящимися к учебной деятельности (экзаменационная сессия, межличностные конфликты) или личностным переживаниям. В связи с большой распространенностью стрессовых факторов в повседневной жизни студентки постоянно испытывают психоэмоциональное напряжение и, как следствие, нарушения менструального цикла. Так, например, частота встречаемости аменореей в структуре общей заболеваемости среди женщин репродуктивного возраста составляет 1,8-3,5%, когда среди студенток – 3,5-5% [2, 17, 18]. Это объясняется, помимо прочего, отсутствием приверженности к здоровому образу жизни, а также стремлением к улучшению своей внешности путем изнуряющих диет [6, 7]. Так, по статистике, каждая восьмая девушка в возрасте от 20 до 25 лет имеет дефицит массы тела, причем выраженный у 2,5% [2, 4, 15]. Однако в современных условиях у женщин репродуктивного возраста большую распространенность имеет все-таки ожирение: избыток веса регистрируется у 60%, в том числе у 25-27% – ожирение [2, 3].

Понимая, что здоровье нации во многом определяется здоровьем лиц фертильного возраста, особую актуальность для дальнейших исследований приобретают вопросы сохранения репродуктивной функции молодых женщин, в частности девушек-студенток. Учитывая высокую медико-социальную значимость проблемы, в своем исследовании мы решили сконцентрироваться на возможности проведения санитарно-просветительной работы среди студенток медицинского университета, для чего, прежде всего, постарались выяснить структуру и частоту НМЦ, определить их взаимосвязь с массой тела.

Цель исследования – изучить структуру и частоту нарушений менструальной функции у студенток, определить их взаимосвязь с массой тела.

Методика

Для проведения анализа была разработана анкета в соответствии с классификацией нарушений менструального цикла FIGO [20]. Анкета включала 24 вопроса о возрасте, индексе массы тела, менархе, характере менструального цикла (продолжительность менструации, длительность МЦ, регулярность, обильность, болезненность), репродуктивном анамнезе, указаниях на гинекологические заболевания, способах контрацепции, факте посещения гинеколога и поводах для этого обращения.

Объектом исследования стали студентки 1-6 курса Смоленского государственного медицинского университета. Критериями включения в исследование стали: согласие респондента, выраженное в устной форме. Подтверждением участия было предоставление ответов в письменном виде. Критерий исключения: отказ студентки от заполнения анкеты или предоставления формы не в полном объеме (отсутствие 1 и более ответов на обязательные вопросы).

Анонимное анкетирование проводилось на бумажном носителе во внеучебное время. В опросе приняли участие 468 девушек, в анализ включено 464, соответствовавших критериям

включения/исключения. Распределение респондентов по курсам было следующим: 73 студентки 1 курса (15,7%), 32 – 2 курса (6,9%), 27 – 3 курса (5,8%), 44 – 4 курса (9,6%), 247 студенток 5 курса (53,2%) и 41 – 6 курса (8,8%). Средний возраст опрошенных составил $21,4 \pm 0,2$ [17-26] лет.

Антропометрические характеристики оценивались по индексу массы тела Кетле (ИМТ) в соответствии с классификацией ВОЗ (1999 г.). За норму принималось значение ИМТ равного от $18,5$ до $24,9$ $\text{кг}/\text{м}^2$, недостаточная масса тела – $<18,5$ $\text{кг}/\text{м}^2$, избыточная масса тела – от 25 до $29,9$ $\text{кг}/\text{м}^2$, ожирение I степени – от 30 до $34,9$ $\text{кг}/\text{м}^2$. Среди опрошенных студенток большинство имели нормальный вес (330 – 71,1%), недостаточная масса тела отмечена у 57 (12,3%), избыточный вес – у 68 (14,7%) и ожирение I степени – у 9 (1,9%).

Результаты ответов были проанализированы и подвергнуты статистической обработке. Сравнение групп по количественным признакам проводилось с использованием критерия Хи-квадрат. За критический уровень значимости принимали $p < 0,05$. Анализ осуществлялся с помощью пакета программ: ОС Windows 10, Microsoft Excel.

Результаты исследования

По данным опроса, у большинства студенток (273 девушки – 58,8%) продолжительность менструального цикла (МЦ) была в пределах 27-32 дней, у 98 (21,1%) – 33-35 дней, у 57 (12,3%) – 21-26 дней, что укладывается в нормативные значения ($p < 0,05$). У 5 (1,0%) девушек при продолжительности МЦ менее 21 дня регистрировалась полименорея, при продолжительности МЦ более 35 дней у 31 (6,7%) студентки была установлена опсоменорея. Следует отметить, что субъективная оценка МЦ отличалась от объективных данных, полученных в результате анкетирования: большинство опрошенных девушек (305 – 65,7%) считали свой менструальный цикл регулярным, остальные 159 (34,3%) – нерегулярным.

Каждая вторая студентка (241 – 51,9%) оценила свои менструации как обильные, 19 (4,2%) опрошенных сообщили о скудной потере во время менструации, чуть менее половины девушек (43,9%) расценили менструальную кровопотерю как умеренную. Поскольку оценка обильности менструации зачастую субъективна, студенткам был задан вопрос, направленный на подсчет количества средств личной гигиены, используемых за сутки. Из 241 девушки, расценившей свою кровопотерю как обильную, только половина (117) использовала более 5 средств личной гигиены в день. При этом 46 из них сообщили о вынужденных ночных пробуждениях в связи с необходимостью смены средства личной гигиены. То есть при объективизации оценки менструальной кровопотери четверть опрошенных (117 – 25,2%) соответствовала категории «обильные менструации».

При оценке длительности менструации у большинства студенток был отмечен вариант нормы: продолжительность от 3 до 5 дней – у 271 девушки (58,4%) и 5-7 дней – у 151 (32,5%). У остальных анкетизируемых были зафиксированы изменения в длительности менструации: менее 3 дней – у 11 (2,4%), 8–10 дней – у 27 (5,8%) и более 10 дней – у 4 девушек (0,9%).

Около половины девушек-студенток (229 – 49,4%) отметили у себя болезненные менструации, при этом 2/3 из них (167 из 229 – 72,9%) принимали лекарственные препараты для снятия болевого синдрома во время менструации.

Для исследования связи между массой тела и нарушениями менструального цикла первичные данные были представлены в форме таблицы сопряженности признаков формата 4×8 (4 градации массы тела и 8 градаций НМЦ). Проверка гипотезы о стохастической связи между признаком массы тела и нарушениями менструальной функции производилась при помощи критерия χ^2 Пирсона. При проверке нулевой гипотезы об отсутствии связи между НМЦ и девиациями веса $\chi^2 = 208,9$. Значение P -value округлялось до тысячных, $p = 0,000 < \alpha = 0,005$, что позволяет отвергнуть нулевую гипотезу и принять альтернативную. Следовательно, статистическая связь между массой тела и НМЦ является значимой. Для оценки тесноты связи использовался коэффициент Чупрова. $K_{\text{ч}} = 0,31$, что по шкале Чеддока говорит об умеренной силе связи.

Сравнение антропометрических характеристик позволило установить, что девушки с аномальным менструальным циклом чаще имеют патологические девиации веса. У студенток с нормальной продолжительностью менструального цикла средний показатель ИМТ составил $21,6 \pm 0,2$ $\text{кг}/\text{м}^2$, 372 (86,9%) из них имели нормальную массу тела, 19 (4,4%) ее дефицит, 34 (8,0%) избыточный вес и 3 (0,7%) ожирение I степени. Средний ИМТ у девушек с опсоменореей находился в пределах нормы ($21,6 \pm 0,6$ $\text{кг}/\text{м}^2$). Студентки с редкой менструацией чаще имели нормальную массу тела (26 – 83,9%). Самый низкий средний ИМТ отмечался в группе девушек с полименореей ($16,2 \pm 0,5$

кг/м²) и у 4 из 5 был отмечен дефицит массы тела, что значимо ниже по сравнению с группой студенток с нормальной продолжительностью цикла и опсоменореей. В таблице 1 представлены абсолютные и относительные значения девушек с разным весом в соответствии с анализируемыми группами.

Таблица 1. Распределение студенток по массе тела в исследуемых группах, выраженное в абсолютных и относительных показателях

	Нормальная масса тела	Дефицит веса	Избыточный вес	Ожирение I ст.
Нормальная продолжительность МЦ, N=428	372 (86,9%)	19 (4,4%)	34 (8%)	3 (0,7%)
Полименорея, N=5	1 (20%)	4 (80%)	–	–
Опсоменорея, N=31	26 (83,9%)	1 (3,2%)	3 (9,7%)	1 (3,2%)
Олигоменорея, N=11	5 (45,5%)	6 (54,5%)	–	–
Менструации более 10 дней, N=4	1 (25%)	–	3 (75%)	–
Гиперменорея, N=117	84 (71,8%)	4 (3,4%)	27 (23%)	2 (1,8%)
Гипоменорея, N=19	7 (36,8%)	12 (63,2%)	–	–
Нерегулярный МЦ, N=159	96 (60,4%)	23 (14,5%)	34 (21,4%)	6 (3,7%)

Необходимо отметить, что средний ИМТ у девушек с олигоменореей (менее 3 дней) составил $17,1 \pm 0,1$ кг/м², а в группе девушек с менструациями длительностью более 10 дней 3 из 4 имели избыточный вес (средний ИМТ $27,6 \pm 0,7$ кг/м²) ($p < 0,05$ при сравнении с другими группами). В группе исследуемых со скудными менструациями 12 из 19 (63,2%) имели недостаточную массу тела, средний ИМТ в данной группе составил $17,6 \pm 0,3$ кг/м² ($p < 0,05$ при сравнении с другими группами). Среди девушек с гиперменореей большинство имели нормальный вес (84 – 71,8%), средний ИМТ в данной группе составил $23,8 \pm 0,5$ кг/м². В группе студенток с нерегулярным МЦ больше половины (60,4%) также имели нормальную массу тела (средний ИМТ $24,8 \pm 0,2$ кг/м²). Следовательно, как избыток, так и недостаток веса может приводить к нарушению менструальной функции.

Несмотря на высокую информированность студенток медицинского университета о средствах контрацепции в качестве защиты от венерических заболеваний и нежелательной беременности, популярными ответами на вопрос о средствах предохранения стали: календарный метод (163 – 37,2%), прерванный половой акт (147 – 33,5%). Гормональную контрацепцию использовали 182 девушки (41,6%), барьерным средствам отдали предпочтение 124 (28,3%) респондентки. На данный вопрос была предусмотрена возможность выбора нескольких вариантов ответа. Следует отметить, что у 9 студенток (4,9%), принимающих КОК, менструальный цикл до начала использования гормональных препаратов был нерегулярным.

Все опрошенные девушки отметили, что посещали гинеколога на ежегодных профилактических осмотрах (100,0%). Но при этом подавляющее большинство студенток (389 – 83,3%) также обращались к гинекологу самостоятельно ($p < 0,05$). Были зафиксированы следующие причины обращения к врачу (вопрос подразумевал возможность выбора нескольких вариантов ответа): обильные менструации (221 девушка; 56,8%), болезненные менструации (187 – 48%), гинекологические заболевания (192 – 49,4%), болезненный половой акт (57 – 14,7%), подбор контрацепции (164 – 42,2%) и беременность (18 – 4,6%).

Обсуждение результатов исследования

Нарушения менструальной функции у студенток Смоленского государственного медицинского университета, принявших участие в опросе, регистрируются достаточно часто, а их структура в целом соответствует данным других популяционных исследований. Близкое по дизайну исследование проведено среди студенток Пермского государственного медицинского университета (ПГМУ). Так, установленная нами частота олигоменореи среди студенток СГМУ (2,4%) близка к показателю в ПГМУ – 2%, однако существенно отличается от данных другого аналогичного исследования Волея Б.А. – до 10,9% среди студенток ВУЗов [5, 13]. Напротив,

гиперменорея с помощью объективной оценки была установлена у 25,2%, что в 3,5 раза ниже, чем в Пермском университете (89%). Гипоменорея в ПГМУ не встречалась, тогда как в нашем исследовании данный показатель составил 4,2%. Примерно с такой же частотой, как и в ПГМУ, среди студенток СГМУ регистрировалась полименорея (2,0 и 1,0%, соответственно). Такой показатель как «нерегулярный МЦ» в нашем исследовании субъективно отметили треть студенток (34,3%), что оказалось в 3,8 раза выше по сравнению со значениями в ПГМУ (9,0%). Однако объективизация данного показателя с учетом реальной продолжительности менструального цикла позволяет более точно установить эту частоту (7,7%) и в итоге, мы видим практически полное соответствие данных двух ВУЗов.

Дисменорея в ПГМУ оказалась одним из самых частых нарушений менструального цикла и составила 84%, тогда как в СГМУ этот показатель существенно ниже и равен 49,4%. Полученные нами значения по дисменорее совпадают с популяционными данными Рубец Е.И., согласно которым болезненные менструации отмечаются у 31-52% женщин репродуктивного возраста [16]. Такие различия в полученных результатах могут демонстрировать и неоднозначность оценки болевого синдрома различными исследователями.

Анализируя связь массы тела и НМЦ, мы установили, что в отличие от общей популяции (60%) среди студенток Смоленского государственного медицинского университета избыточная масса тела и ожирение встречались в 4 раза реже, тогда как количество девушек с дефицитом массы тела соответствует общепопуляционным. По данным большинства авторов, нарушения менструального цикла могут встречаться при различных вариантах отклонения массы тела от нормальных значений. При этом избыток и недостаток массы тела могут приводить к одному и тому же виду нарушений МЦ [3, 10–12, 15, 19]. В то же время, по данным Ковалевой Ю.В., преобладающим типом нарушений менструальной функции при избыточной массе тела является олигоменорея (60%) [12]. В нашем исследовании прослежено влияние ИМТ девушек на продолжительность менструального цикла. У студенток с дефицитом веса чаще отмечалась олигоменорея, тогда как у девушек с избыточной массой тела – полименорея.

Нарушения жирового обмена у девушек с НМЦ встречались реже, чем в общей популяции, что может быть связано с невысокой частотой ожирения и избытка массы тела в данной когорте. Вероятно, высокая распространенность НМЦ среди студенток медицинского университета в большей степени обусловлена воздействием стрессовых ситуаций [9]. К ним можно отнести поступление в ВУЗ, изменение привычных условий и образа жизни (переезд, смена режима дня), повышение эмоциональных, физических и интеллектуальных нагрузок, межличностные конфликты в новом коллективе, реализация социальной функции. В развитии заболеваний играет роль не только воздействие стрессовых факторов, но и способность организма на адекватный ответ [1, 6–8, 17]. Сочетание физического и умственного переутомления с неполноценным питанием снижает сопротивляемость организма и возможности адаптации к стрессу.

Опрос показал ответственное отношение студенток СГМУ к вопросам собственного репродуктивного здоровья. Помимо общих медицинских осмотров, обязательных для всех обучающихся, 8 из 10 посещали врача-гинеколога самостоятельно, в том числе, интересуясь подбором контрацептивных средств (42%). Высокую грамотность демонстрирует и процент использующих (41%) высокоэффективные гормональные методы предохранения от нежелательной беременности.

Выводы

Распространенность нарушений менструального цикла у студенток медицинского университета достаточна высока, наиболее частыми из них являются: дисменорея у 49,4%, в т.ч. требующая приема лекарственных препаратов для купирования болевого синдрома, и обильные (25,2%) менструации.

Нарушение липидного обмена является важным, но не ведущим фактором риска нарушений менструального цикла у студенток медицинского ВУЗа. В связи с чем необходимо комплексное воздействие для предупреждения и своевременной коррекции репродуктивной системы.

В студенческой среде медицинского университета отмечено ответственное отношение к своему репродуктивному здоровью, однако недостаточная информированность по вопросам критериев нормального/аномального менструального цикла требует дальнейшей санитарно-просветительной работы.

Литература (references)

1. Агарков В.А., Бронфман С.А., Кудаева Л.М., Уварова Е.В. Психологические аспекты патогенеза функциональной аменореи // Психическое здоровье. – 2012. – Т.10, №7 (74). – С. 70-79. [Agarkov V.A., Bronfman S.A., Kudaeva L.M., Uvarova E.V. *Psichicheskoe zdorov'e*. Mental health. – 2012. – V.10, N7 (74). – P. 70-79. (in Russian)]
2. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Фурсенко В.А. Ожирение – угроза репродуктивного потенциала России // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т.16, №3. – С. 20-28. [Andreeva E.N., Sheremet'eva E.V., Fursenko V.A. *Ozhirenije i metabolizm*. Obesity and metabolism. – 2019. – V.16, N3. – P. 20-28. (in Russian)]
3. Архипова М.П., Хамошина М.Б., Чотчаева А.И. Репродуктивный потенциал России: статистика, проблемы, перспективы улучшения // Репродуктивное здоровье подростков. – 2013. – №1 (79). – С. 70-74. [Arhipova M.P., Hamoshina M.B., Chotchaeva A.I. *Reproduktivnoe zdorov'e podrostkov*. Adolescent reproductive health. – 2013. – N1 (79). – P. 70-74. (in Russian)]
4. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Имаева А.Э. Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний // Российский кардиологический журнал. – 2018. – №6. – С. 123-130. [Balanova Ju.A., Shal'nova S.A., Deev A.D., Imaeva A.Je. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. Russian Cardiology Journal. – 2018. – N6. – P. 123-130. (in Russian)]
5. Волель Б.А., Рагимова А.А., Бурчаков Д.И. Стресс-зависимые нарушения менструального цикла // *Consilium Medicum*. Consilium Medicum. – 2016. – Т.18, №6. – С. 8-13. [Volel' B.A., Ragimova A.A., Burchakov D.I. *Consilium Medicum*. Consilium Medicum. – 2016. – V.18, N6. – P. 8-13. (in Russian)]
6. Герасимова Л.И., Денисов М.С., Шувалова Н.В., Сидорова Т.Н. Особенности репродуктивного здоровья девушек-студенток. Медико-социальные и медико-организационные факторы риска // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №6. [Gerasimova L.I., Denisov M.S., Shuvalova N.V., Sidorova T.N. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. Modern problems of science and education. – 2015. – N6. (in Russian)]
7. Денисова Т.Г., Денисов М.С., Герасимова Л.И., Левицкая Л.М. Медико-биологические факторы риска нарушений менструальной функции у девушек-студенток // Таврический медико-биологический вестник. – 2018. – Т.21, №2. – С. 20-25. [Denisova T.G., Denisov M.S., Gerasimova L.I., Levickaja L.M. *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik*. Tauride Medical and Biological Bulletin. – 2018. – V.21, N2. – P. 20-25. (in Russian)]
8. Кузнецова Ю.Н., Зильберберг Н.В., Евстигнеева Н.П. Инфекционные заболевания урогенитального тракта у подростков и молодежи как фактор риска формирования нарушений репродуктивного здоровья // Лечащий врач. – 2014. – №11. – С. 26-27. [Kuznecova Ju.N., Zil'berberg N.V., Evstigneeva N.P. *Lechashhij vrach*. The attending physician. – 2014. – N11. – P. 26-27. (in Russian)]
9. Кузнецова И.В., Коновалов В.А. Нарушения менструального цикла и их гормональная коррекция в контексте стрессозависимых психовегетативных расстройств // Медицинский совет. – 2014. – №9. – С. 12-16. [Kuznecova I.V., Konovalov V.A. *Medicinskij sovet*. Medical Board. – 2014. – N9. – P. 12-16. (in Russian)]
10. Кузнецова И.В., Хаджиева Н.Х. Функциональные нарушения менструального цикла: происхождение, клинические варианты, возможности терапии // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т.9, №1. – С. 35-44. [Kuznecova I.V., Hadzhieva N.H. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. Issues of gynecology, obstetrics and perinatology. – 2010. – V.9, N1. – P. 35-44. (in Russian)]
11. Кулакова В.И., Савельева Г.М., Манухина И.Б. Гинекология // Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2009. [Kulakova V.I., Savel'eva G.M., Manuhina I.B. *Nacional'noe rukovodstvo*. National leadership. – Moscow: 2009. (in Russian)]
12. Ковалева Ю.В. Роль ожирения в развитии нарушений менструальной и репродуктивной функции // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – №2. – С. 43-51. [Kovaleva Ju.V. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. Russian bulletin of the obstetrician-gynecologist. – 2014. – N2. – P. 43-51. (in Russian)]
13. Нурменова Е.К. Особенности менструального цикла у студенток Пермского государственного медицинского университета им. академика Вагнера Е.А. в современных условиях жизни // Молодая наука: Тезисы докладов 92-й итоговой научно-практической конференции ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера. – Пермь. – 2019. – С. 65-67. [Nurmenova E.K. *Osobennosti menstrual'nogo cikla u studentok Permskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. akademika Vagnera E.A. v sovremennyh uslovijah zhizni*. Young science: Abstracts of the 92nd Final Scientific and Practical Conference of the Wagner State Pedagogical University. – Perm. – 2019. – P. 65-67. (in Russian)]
14. Осадчая О.В., Лысенко О.В. Нарушения менструального цикла // Учебное пособие. – СПб.: ДИЛЯ. – 2003. – С. 5-7. [Osadchaja O.V., Lysenko O.V. *Narushenija menstrual'nogo cikla*. Menstrual cycle disorders. – Saint-Petersburg: DILYA. – 2003. – P. 5-7. (in Russian)]

15. Райкова А.А. Ожирение как фактор риска нарушений менструального цикла у женщин репродуктивного возраста // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2016. – Т.3, №4. – С. 213-214. [Rajkova A.A. Arhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva. Archive of obstetrics and gynecology named after V.F. Snegireva. – 2016. – V.3, N4. – P. 213-214. (in Russian)]
16. Рубец Е.И. Преморбидные факторы в генезисе нарушений репродуктивного здоровья девочек и девушек: автореферат дис. канд. мед. наук // Науч. центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Рогачева Д. – Москва. – 2014. – с. 39. [Rubec E.I. Premorbidnye faktory v genezise narushenij reproduktivnogo zdorov'ja devochek i devushek (kandidatskaja dis.). Premorbid factors in the genesis of reproductive health disorders in girls and girls (PhD thesis). Scientific Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. Rogacheva D. – Moscow. – 2014. – p. 39. (in Russian)]
17. Соснова Е.А. Аменорея // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2016. – №3 (2). – С. 60-75. [Sosnova E.A. Arhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva. Archive of obstetrics and gynecology named after V.F. Snegireva. – 2016. –N3 (2). – P. 60-75. (in Russian)]
18. Трубникова Л.И., Вознесенская Н.В. Актуальные вопросы гинекологии // Учебное пособие. – Ульяновск: УлГУ. – 2019. – С. 69-101. [Trubnikova L.I., Voznesenskaja N.V. Aktual'nye voprosy ginekologii. Topical issues of gynecology. Ulyanovsk: UIGU. – 2019. – P. 69-101. (in Russian)]
19. Cheong Y., Cameron I., Critchley H. Abnormal uterine bleeding // Br. Med. Bull. – 2017. – N123. – P. 103-114.
20. Munro M., Critchley H., Broder M., Fraser I. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age // International Journal of Gynecology and Obstetrics. – 2018. – N113. – P. 3-13.
21. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Committee on Practice Bulletins — Gynecology. ACOG Practice Bulletin. Diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. Obstetrics and Gynecology. – 2012. – N128. – P. 197.

Информация об авторах

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

Покусаева Вита Николаевна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vita.pokusaeva@yandex.ru

Лямец Леонид Леонидович – кандидат технических наук, заведующий кафедрой физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: III190965@yandex.ru

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

Благодарность: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-28-00625 «Родительство в контексте семейной и репродуктивной политики в новейшей истории России: социально-исторический, медико-антропологический анализ».

УДК 616.61:615.036

3.1.4 Акушерство и гинекология

DOI: 10.37903/vsgma.2022.2.16

EDN: PDUFEK

СУБКЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИИРОВАННАЯ КОАГУЛОПАТИЯ И ЕЕ СВЯЗЬ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ© Украинец Р.В.^{1,2}, Корнева Ю.С.^{1,3}¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²Смоленский областной институт патологии, Россия, 214020, Смоленск, пр. Гагарина, 27³Городская больница №26, Россия, 196247, Санкт-Петербург, ул. Костюшко, 2*Резюме*

Цель. Сравнить показатели коагулограммы у пациенток с эндометриоидными кистами яичника и пациенток с кистами желтого тела до и после оперативного вмешательства, а также определить наличие корреляционных связей между показателями коагулограммы и общего анализа крови в исследуемых группах.

Методика. В исследование были включены пациентки с кистами яичников: 45 женщин с гистологически верифицированным диагнозом «эндометриоидная киста яичника» и 39 женщин с гистологически верифицированным диагнозом «киста желтого тела» (группа сравнения). Ретроспективно в историях болезни фиксировали: параметры коагулограммы и общего анализа крови до и после проведения радикального хирургического лечения с последующей статистической обработкой данных.

Результаты. Протромбиновый индекс в группе эндометриоза значимо выше до операции и значимо снижается после радикального удаления эндометриоидной гетеротопии яичника. Протромбиновое время наоборот при наличии эндометриоидной кисты яичника значимо меньше, чем в группе сравнения, и увеличивается после ее радикального удаления. Уровни фибриногена и фибрина значимо не отличались ни между исследуемыми группами, ни до и после выполнения оперативного вмешательства. Несмотря на то, что в обеих группах показатели коагулограммы не выходили за пределы нормы, у пациенток с кистой желтого тела значимых изменений в коагулограмме в ответ на проведение операции не происходило. На основании статистического анализа показателей коагулограммы и их связи с другими гематологическими показателями в группах исследования и сравнения отчетливо прослеживается формирование гиперкоагуляционного состояния при эндометриозе яичника (чего не наблюдается в группе сравнения), связанного с системным влиянием гетеротопии, формирующей среду, благоприятную для нее.

Заключение. Эндометриоз является патологией, обладающей многогранным системным эффектом на организм и в частности – на свертывающую систему крови. В совокупности с достоверным повышением количества тромбоцитов при данной патологии и зависимости данного явления от системы мононуклеарных фагоцитов, поддерживающей гомеостаз эндометриоидной гетеротопии, формируется склонность к гиперкоагуляции – субклинической эндометриоз-ассоциированной коагулопатии, что может быть неблагоприятным фоном для развития других интеркурентных патологий.

Ключевые слова: эндометриоз, гиперкоагуляция, коагулограмма, общий анализ крови

SUBCLINICAL ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED COAGULOPATHY AND ITS RELATIONSHIP WITH INDICATORS OF THE GENERAL ANALYSIS OF BLOODUkrainets R.V.^{1,2}, Korneva Yu.S.^{2,3}¹Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, st. Krupskoy St., 28²Smolensk Regional Institute of Pathology, 27 Gagarin Ave., Smolensk, 214020, Russia³City Hospital No. 26, Russia, 196247, St. Petersburg, Kosciusko str., 2*Abstract*

Objective. To compare coagulogram parameters in patients with endometrioid ovarian cysts and patients with corpus luteum cysts before and after surgery, as well as to determine whether there are correlations between coagulogram parameters and general blood test in the investigated groups.

Methods. The study included patients with ovarian cysts: 45 women with a histologically verified diagnosis of "endometrioid ovarian cyst" and 39 women with a histologically verified diagnosis of "corpus luteum cyst" (comparison group). Retrospectively, the following parameters were recorded in the case histories: coagulogram and general blood analysis before and after radical surgical treatment, followed by statistical analysis of the data.

Results. The prothrombin index in the endometriosis group is significantly higher before surgery and significantly decreases after radical removal of endometrioid ovarian heterotopia. Prothrombin time, on the contrary, in the presence of an endometrioid ovarian cyst is significantly less than in the comparison group, and increases after its radical removal. The levels of fibrinogen and fibrin did not significantly differ either between the investigated groups before and after surgery. Despite the fact that in patients of both groups the coagulogram parameters are not beyond the normal values, in patients with a corpus luteum cyst no significant changes in the coagulogram were detected after operation. Based on the statistical analysis of coagulogram parameters and their relationship with other hematological parameters in the groups, the formation of a hypercoagulation state in ovarian endometriosis (which is absent in the comparison group) is clearly seen, associated with the systemic influence of heterotopia, which forms an environment favorable for it.

Conclusion. Endometriosis is a pathology that has a multifaceted systemic effect on the body and, in particular, on the blood clotting system. Together with a significant increase in the number of platelets in this pathology and the dependence of this phenomenon on the mononuclear phagocyte system, which supports the homeostasis of endometrioid heterotopia, a tendency to hypercoagulation of subclinical endometriosis-associated coagulopathy is formed, which may be an unfavorable background for the development of other intercurrent pathologies.

Key words: endometriosis, hypercoagulation, coagulogram, blood analysis

Введение

Эндометриоз – заболевание, характеризующееся локализацией функционирующей ткани эндометрия за пределами полости матки. Исследователями были продемонстрированы изменения в общем анализе крови, возникающие при системном влиянии эндометриоза на организм, что также вытекает из патогенетических аспектов формирования данной патологии [2, 5, 12, 14]. Так было установлено, что значимо большее количество тромбоцитов в периферической крови при эндометриозе в сравнении с контролем, не выходящее за пределы нормы, может иметь значение для становления и развития эндометриоидной гетеротопии [3], но также способствовать формированию гиперкоагуляции [7]. Результаты подобных исследований наталкивают на мысль о формировании эндометриоз-ассоциированной коагулопатии, вероятно, протекающей на субклиническом уровне, способной стать фактором риска развития тромбоза у женщин с данным заболеванием [1].

Цель исследования – сравнить показатели коагулограммы у пациенток с эндометриоидными кистами яичника и пациенток с кистами желтого тела до и после оперативного вмешательства, а также определить наличие зависимостей между показателями коагулограммы и общего анализа крови в исследуемых группах.

Методика

В исследование были включены пациентки, находившиеся на лечении в гинекологическом отделении ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Смоленска в 2019 году. Все случаи были разделены на 2 группы: I группу составили 45 женщин с гистологически верифицированным диагнозом «эндометриоидная киста яичника» (средний возраст – 33,1 лет в возрастном интервале от 20 до 61 года); II группу составили 39 женщин с гистологически верифицированным диагнозом «киста желтого тела». Данная группа рассматривалась в качестве группы сравнения (средний возраст – 27,6 лет в возрастном интервале от 15 до 55 лет).

Ретроспективно в историях болезни фиксировали: протромбиновый индекс, протромбиновое время, уровни фибриногена и фибрина, количество эритроцитов (RBC), количество гемоглобина (Hb), гематокрит (HCT), количество тромбоцитов (PLT), абсолютное количество лейкоцитов (WBC), абсолютное и процентное количество нейтрофилов (NEUT#; NEUT%), базофилов (BASO#; BASO%), эозинофилов (EOS#; EOS%) и лимфоцитов (LYMPH#; LYMPH%), абсолютное

и процентное количество моноцитов (MONO#; MONO%). Все гематологические показатели учитывались как до проведения радикального оперативного вмешательства, так и после его. 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».

Статистическая обработка исследуемых данных была проведена в программе STATISTICA 10.0. Для поиска различий между несвязанными выборками использовался критерий Манн-Уитни (U). Поиск корреляционных взаимосвязей проведен с использованием критерия ранговой корреляции Спирмена (R), оценивая результаты по шкале Чеддока. Результаты считались статистически значимыми при уровне $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Статистический анализ показателей коагулограммы до и после оперативного вмешательства и общего анализа крови показал следующие результаты:

Протромбиновое время наоборот - при наличии эндометриоидной кисты яичника значимо меньше, чем в группе контроля (табл.1), и увеличивается после ее радикального удаления (табл.2). Рассчитываемый на основании его протромбиновый индекс в группе эндометриоза значимо выше до операции (табл.1), чем в пациенток с кистами желтого тела, и значимо снижается после радикального удаления эндометриоидной гетеротопии яичника (табл.2). Уровни фибриногена и фибрина значимо не отличались ни между исследуемыми группами, ни до и после выполнения оперативного вмешательства. Несмотря на то, что у пациенток обеих групп показатели коагулограммы не выходили за пределы нормальных значений, у пациенток с кистой желтого тела значимых изменений в коагулограмме после проведения операции обнаружено не было. Таким образом, наличие эндометриоидной гетеротопии, вероятно, имеет системный эффект в виде склонности к гиперкоагуляции, что может являться неблагоприятным фоном для возникновения других соматических патологий. Удлинение протромбинового времени сохраняется и после удаления эндометриоидной кисты яичника, в сравнении с пациентками с кистами желтого тела, что может свидетельствовать о более серьезном дефекте гомеостаза системы (табл. 1).

Таблица 1. Сравнение показателей коагулограммы до и после выполнения оперативного вмешательства у пациенток с эндометриоидными кистами яичников и кистами желтого тела между собой (приведены только статистически значимо различающиеся параметры)

Гематологические показатели	Mann-Whitney U Test; $p < 0,05$			
	Сумма рангов группы эндометриоидных кист яичников	Сумма рангов группы кисты желтого тела	U	p
Протромбиновый индекс до операции	839,500	435,5000	182,5000	0,014566
Протромбиновое время до операции	748,500	904,5000	118,5000	0,000013
Протромбиновое время после операции	1310,000	835,0000	320,0000	0,047156

Анализируя ряд полученных корреляционных связей между показателями коагулограммы и другими гематологическими показателями (табл. 3-6), бросается в глаза большее количество корреляционных связей, формирующихся в группе эндометриоидных кист яичников, что, вероятно, также связано с системным влиянием эндометриоза на организм.

До выполнения оперативного вмешательства протромбиновый индекс в обеих группах образует одну положительную корреляционную связь с PLT. По данным литературы, свертывающая система крови в некоторой степени зависит от уровня эстрогенов крови. Показано, что хронически высокие уровни эстрогенов способны предотвратить экспериментальный тромбоз у мышей, однако согласно данным Dupuis M., данный вопрос все еще остается предметом дискуссий в научных кругах [9]. Следовательно, относительная гипоэстрогемия вследствие уменьшения функционирующей ткани яичника за счет роста кисты в нем может являться риском тромбоза.

Таблица 2. Сравнение показателей коагулограммы до и после выполнения оперативного вмешательства у пациенток с эндометриоидными кистами яичников в пределах группы (приведены только статистически значимо различающиеся параметры)

Гематологические показатели	Mann-Whitney U Test; p <0,05			
	Сумма рангов показателей коагулограммы до операции	Сумма рангов показателей коагулограммы после операции	U	p
Протромбиновый индекс	845,5	480,5	204,5	0,02377
Протромбиновое время	794,0	917,0	164,0	0,00015

При кистах желтого тела протромбиновый индекс формирует положительную корреляционную связь с MONO%, тогда как при эндометриозе, несмотря на важное значение системы мононуклеарных фагоцитов в его патогенезе [4], такой связи не выявлено. После выполнения оперативного вмешательства в исследуемой группе корреляционные связи полностью изменяются: связь с PLT исчезает, зато появляются отрицательные корреляционные связи с WBC и LYMPH# и положительная корреляционная связь с MONO%. Заметим, что в группе 2 после выполнения аналогичного оперативного вмешательства показатель «протромбиновый индекс» утрачивает корреляционные связи. Следовательно, появление подобных связей после оперативного вмешательства в группе 1 является отражением относительной дисрегуляции в системе белой крови при эндометриозе, что может быть связано с патогенетической связью данной патологии с воспалением [6].

Таблица 3. Корреляционные связи показателя «протромбиновый индекс» с другими гематологическими показателями в группах исследования и контроля

Корреляционные связи показателя «протромбиновый индекс» в группе эндометриоидных кист яичника		Корреляционные связи показателя «протромбиновый индекс» в группе кист желтого тела	
до операции	после операции	до операции	после операции
PLT до операции (+0,3432)	WBC после операции (-0,2669)	PLT до операции (+0,4441)	-
-	LYMPH# после операции (-0,2818)	MONO % до операции (+0,9746)	
-	MONO % после операции (+0,3003)	-	

Куда более показательными являются результаты поиска корреляционных связей между показателем коагулограммы «протромбиновое время» (табл. 4). До выполнения оперативного вмешательства у пациенток с эндометриоидными кистами яичника показатель протромбиновое формирует ряд положительных корреляционных связей с WBC (R=+0,4881), NEUT# (R=+0,5411); NEUT% (R=+0,4814) и EOS% (R=+0,5431); а также отрицательные корреляционные связи с LYMPH% (R=-0,4765) и MID% (R=-0,3742). Все вышеуказанные клеточные популяции имеют непосредственное отношение к реализации воспаления, принимающего участие в патогенезе эндометриоза [8]. После удаления эндометриоидной гетеротопии яичника все вышеуказанные корреляционные связи исчезают. Стоит отметить, что показатель коагулограммы «протромбиновое время» в группе пациенток с кистами желтого тела до и после выполнения оперативного вмешательства не формирует ни одной корреляционной связи с показателями общего анализа крови, что опять же демонстрирует системное влияние эндометриоза.

Показатель коагулограммы «фибриноген» в группе пациенток с эндометриоидными кистами яичников до выполнения оперативного вмешательства образует единственную отрицательную корреляционную связь с MID% (R=-0,6930). MID – собирательный гематологический параметр, суммирующий в себе количественные или процентные значения моноцитов, эозинофилов и базофилов в общем анализе крови. После удаления эндометриоидной гетеротопии данная корреляционная связь разрушается, однако образуются положительные корреляционные связи с BASO# (R=+0,4251) и EOS# (R=+0,590). Исчезновение связи с моноцитами, вероятно, свидетельствует о частичном ослаблении влияния системы мононуклеарных фагоцитов, поддерживающей гомеостаз эндометриоидной гетеротопии [11], а образующаяся после операции положительная корреляционная связь между фибриногеном и PLT (R=+0,4055) может отражать активацию коагуляции из-за механического повреждения тканей. Ткань эндометрия самостоятельно способна синтезировать факторы активации тромбоцитов, направленные на поддержание будущего патологического очага [10]. Ding D. и соавторы в своем исследовании

показали значимое повышение количества фибриногена при эндометриозе яичников как проявления склонности к гиперкоагуляции [8].

Весьма необычными оказались корреляционные связи показателя коагулограммы «фибриноген» в группе пациенток с кистой желтого тела яичника (табл.4). До выполнения оперативного вмешательства имеется положительная корреляционная связь с НСТ, а после удаления кисты – с BASO#. Несмотря на то, что количество фибриногена в крови не отличалось значимо в исследуемых группах, данный показатель может зависеть от концентрации эстрогенов, который снижается при росте кисты яичника и редукции его функциональной ткани. Влияние эстрогенов как на гемопоэз [11], так и на количество фибриногена крови, уровни которого изменяются во время менструального цикла, отражено в современных исследованиях [13].

Таблица 4. Корреляционные связи показателя «фибриноген» с другими гематологическими параметрами в группах исследования и контроля

Корреляционные связи параметра «фибриноген» в группе «Эндометриодные кисты яичника»		Корреляционные связи параметра «фибриноген» в группе «Кисты желтого тела»	
до операции	после операции	до операции	после операции
MID% до операции (-0,6930)	PLT после операции (+0,4055)	НСТ до операции (+0,9856)	BASO # после операции (+0,7937)
-	EOS # после операции (+0,4251)	-	-
	BASO # после операции (+0,5290)		

Показатель коагулограммы «фибрин» в обеих исследуемых группах имеет весьма схожий набор корреляционных связей с показателем «фибриноген» (табл. 5). Единственным исключением является отсутствие отрицательной корреляционной связи с MID% в группе пациенток с эндометриодными кистами яичника до проведения оперативного вмешательства. Данная особенность может указывать на влияния мононуклерных фагоцитов, ассоциированных с эндометриодной гетеротопией, на количество фибриногена, но не на его переход в фибрин.

Таблица 5. Корреляционные связи показателя «фибрин» с другими гематологическими параметрами в группах исследования и контроля

Корреляционные связи параметра «фибрин» в группе «Эндометриодные кисты яичника»		Корреляционные связи параметра «фибрин» в группе «Кисты желтого тела»	
до операции	после операции	до операции	после операции
-	PLT после операции (+0,4278)	НСТ до операции (+0,9746)	BASO# после операции (+0,7937)
	EOS # после операции (+0,4490)	-	-
	BASO# после операции (+0,5479)		

Заключение

Эндометриоз является патологией, обладающей многогранным системным эффектом на организм и в частности – на свертывающую систему крови. Несмотря на то, что параметры коагулограммы при данной патологии остаются в пределах нормы, на основании статистического анализа показателей коагулограммы (протромбиновый индекс, протромбиновое время, фибриноген и фибрин) и их связи с другими гематологическими показателями в группе пациенток с эндометриозом отчетливо прослеживается формирование гиперкоагуляционного состояния, связанного с системным влиянием гетеротопии, формирующей для себя благоприятную среду. В совокупности с выявленным ранее достоверным повышением количества тромбоцитов при данной патологии совокупность изменений можно обобщить термином «субклиническая эндометриоз-ассоциированная коагулопатия», что может быть неблагоприятным фоном для развития других интеркурентных патологий.

Литература (reference)

1. Долгушина В.Ф., Вереина Н.К. Генетические и приобретенные факторы риска тромбозов у женщин с акушерской патологией в анамнезе // Акушерство и гинекология. – 2011. – №3. – С.27-31. [Dolgushina

- V.F., Vereina N.K. *Akusherstvo i ginekologiya*. Obstetrics and Gynecology. – 2011. – N3. – P. 27-31. (in Russian)]
2. Украинец Р.В., Корнева Ю.С. Влияние эндометриодной гетеротопии на показатели красной крови. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2020. – Т65, N7. – С. 424-427. <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-7-424-427>. [Ukrainets R.V., Korneva Yu.S. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. Clinical laboratory diagnostics. – 2020. – V.65, N7. – P. 424-427. (in Russian)]
 3. Украинец Р.В., Корнева Ю.С. Изменения в периферической крови как отражение нарушений в системе мононуклеарных фагоцитов и тромбоцитов при эндометриозе. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2020. – Т.27, N6. – С. 71-79. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-71-79>. [Ukrainets R.V., Korneva Yu.S. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. Kuban Scientific Medical Bulletin. – 2020. – V.27, N6. – P. 71-79. (in Russian)]
 4. Украинец Р.В., Корнева Ю.С. Перитонеальные макрофаги – ключевое звено в становлении, прогрессировании и поддержании эндометриодных гетеротопий и развитии эндометриоз-ассоциированного бесплодия (обзор литературы). // Проблемы репродукции. – 2019. – Т25, N3. – С.51-56. <https://doi.org/10.17116/repro20192503151>. [Ukrainets R.V., Korneva Yu.S. *Problemy reprodukcii*. reproduction problems. – 2019. – V.25, N 3. – P.51-56. (in Russian)]
 5. Украинец Р.В., Корнева Ю.С. Супрессивное влияние эндометриодной гетеротопии на лейкопоэз как один из механизмов ее выживания. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т19, N4. – С. 128-133. [Ukrainets R.V., Korneva Yu.S. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2020. – V.19, N 4. – P. 128-133. (in Russian)]
 6. Устьянцева И.М., Хохлова О.И., Петухова О.В. и др. Оценка факторов воспаления при эндометриозе. Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – N9. – С. 12b-13. [Ust'yanceva I.M., Hohlova O.I., Petuhova O.V., et al. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. Clinical laboratory diagnostics. – 2008. – N 9. – P. 12b-13. (in Russian)]
 7. Capobianco A., Rovere-Querini P. Endometriosis, a disease of the macrophage // *Frontiers Immunology*. – 2013. – N4. – P.9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00009>
 8. Ding D., Liu X., Guo S.W. Further Evidence for Hypercoagulability in Women With Ovarian Endometriomas. // *Reproductive Science*. – 2018. – V.25, N 11. – С. 1540-1548. <https://doi.org/10.1177/1933719118799195>.
 9. Ding S., Lin Q., Zhu T. et al. Is there a correlation between inflammatory markers and coagulation parameters in women with advanced ovarian endometriosis? // *BMC Womens Health*. – 2019. – V19, N1. – P. 169. <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0860-9>.
 10. Dupuis M., Severin S., Noirrit-Esclassan E. et al. Effects of Estrogens on Platelets and Megakaryocytes. // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – V20, N12. – P. 3111. <https://doi.org/10.3390/ijms20123111>.
 11. Guo S.W., Du Y., Liu X. Endometriosis-Derived Stromal Cells Secrete Thrombin and Thromboxane A2, Inducing Platelet Activation // *Reproductive Science*. – 2016. – V23, N8. – P. 1044-1052. <https://doi.org/10.1177/1933719116630428>
 12. Nakada D., Oguro H., Levi B.P., et al. Oestrogen increases haematopoietic stem-cell self-renewal in females and during pregnancy // *Nature*. – 2014. – V505, N7484. – P.555-558. <https://doi.org/10.1038/nature12932>
 13. Seckin B., Ates M.C., Kirbas A., Yesilyurt H. Usefulness of hematological parameters for differential diagnosis of endometriomas in adolescents/young adults and older women // *Journal of Adolescent Health*. – 2018. – V33, N2. – P. 20180078. <https://doi.org/10.1515/ijamh-2018-0078>.
 14. Swanepoel A.C., Lindeque B.G., Swart P.J. et al. Estrogen causes ultrastructural changes of fibrin networks during the menstrual cycle: a qualitative investigation. // *Microscopy Research and Technique*. – 2014. – V77, N8. – P. 594-601. <https://doi.org/10.1002/jemt.22378>.
 15. Turgut A., Hocaoglu M., Ozdamar O. et al. Could hematologic parameters be useful biomarkers for the diagnosis of endometriosis? *Bratislavske Lekarsky Listy*. – 2019. – V120, N12. – P. 912-918. https://doi.org/10.4149/BLL_2019_153.

Информация об авторах

Корнева Юлия Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-патологоанатом СПб ГБУЗ «Городская больница №26», Россия. E-mail: ksu1546@yandex.ru

Роман Вадимович Украинец – заведующий организационно-консультативного отделения ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», ассистент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия. E-mail: ukrainets.roman@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616-006.03

3.1.6 Онкология, лучевая терапия

DOI: 10.37903/vsgma.2022.2.17

EDN: PEJNEK

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЕНОСИНОВИАЛЬНОЙ ГИГАНТОКЛЕТОЧНОЙ ОПУХОЛИ ЛОКТЕВОГО СУСТАВА У РЕБЕНКА

© Снетков А.И., Батраков С.Ю., Акиншина А.Д., Горелов В.А.

*Национальные медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, 127299, Москва, ул. Приорова, 10**Резюме*

Цель. Представить клинический случай теносиновиальной гигантоклеточной опухоли локтевого сустава у ребёнка 10 лет.

Методика. Авторы описывают клинический случай теносиновиальной гигантоклеточной опухоли локтевого сустава у ребёнка 10 лет. После клинико-рентгенологического обследования, выполнена биопсия с целью верификации диагноза, затем опухоль была удалена хирургически.

Результаты. В условиях отделения детской костной патологии и подростковой ортопедии ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава РФ проведена комплексная диагностика, верификация диагноза теносиновиальной гигантоклеточной опухоли у ребёнка 10 лет и успешное оперативное лечение с восстановлением функции локтевого сустава.

Заключение. Теносиновиальная гигантоклеточная опухоль – редкая доброкачественная, местно агрессивная мягкотканая опухоль, которая может маскироваться под синовиты суставов различной этиологии так у взрослых, так и у детей. Необходима морфологическая верификация диагноза и корректное номенклатурное название опухоли для дальнейшего успешного лечения пациентов.

Ключевые слова: теносиновиальная гигантоклеточная опухоль, пигментированный ворсинчатозловый синовит, пигментированный villonodular синовит, клинический случай

CLINICAL CASE OF TENOSYNOVIAL GIANT CELL TUMOR OF THE ELBOW JOINT IN A CHILD

Snetkov A.I., Batrakov S.Y., Akinshina A.D., Gorelov V.A.

*N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, 10, Priopova St., 127299, Moscow, Russia**Abstract*

Objective. To demonstrate a clinical case of tenosynovial giant cell tumor of the elbow joint a 10-years-old child.

Methods. The authors describes a clinical case of tenosynovial giant cell tumor of the elbow joint a 10-years-old child. After a clinical and radiological examination, a biopsy was performed to verify the diagnosis, and then the tumor was surgically removed.

Results. In the Department of pediatric bone pathology and orthopedics of the «N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics» of the Ministry of Health of the Russian Federation a comprehensive diagnosis, verification of the diagnosis of a tenosynovial giant cell tumor in a 10-year-old child and successful surgical treatment with the rehabilitation of the function of the elbow joint were performed.

Conclusion. Tenosynovial giant cell tumor is a rare locally aggressive soft tissue benign tumor. It can disguise itself as synovitis of joints of various etiologies in both adults and children. Morphological verification of the diagnosis and the correct nomenclature of the tumor are required for successful treatment of patients.

Keywords: tenosynovial giant cell tumor, pigmented villonodular synovitis, case report

Введение

Теносиновиальная гигантоклеточная опухоль (ТГО) – это редкое заболевание, встречается с частотой 1 случай на 1,8 миллиона человек в год, чаще встречается у женщин, возраст пациентов может быть различным, от 3 лет до 80 и более, однако преимущественно встречается во втором-третьем десятилетии жизни [2, 4]. Поражается в основном коленный сустав (80% случаев), но опухоль может встречаться в любом суставе – тазобедренном, голеностопном, плечевом, локтевом, лучезапястном, височно-нижнечелюстном, суставах позвоночника – или сухожильном влагалище [1, 2, 4, 7].

Клиническая диагностика теносиновиальной гигантоклеточной опухоли достаточно сложна, т.к. опухоль не имеет каких-либо патогномоничных признаков. При клиническом обследовании пациента отмечается опухолевидное образование, мягкое по консистенции, ограниченно подвижное, не спаянное с окружающими тканями, без признаков острого воспаления, сосудистый рисунок над образованием, как правило, не изменён. При локализованной форме пальпаторно опухоль более плотная и отграниченная, при диффузной – тестообразная, более мягкая, граница перехода к здоровым тканям более размыта. Даже при значительной величине опухоли функция коленного и голеностопного суставов, как правило, не страдает, в отличие от тазобедренного, плечевого и локтевого, где контрактура сустава и болевой синдром являются ведущими клиническими признаком.

Хирургический метод лечения в настоящий момент является основным. При локальной форме необходимо удаление опухоли в пределах здоровых тканей. Предпочтительны открытые оперативные вмешательства, при которых возможно полное удаление опухоли без её повреждения. Все удаленные патологические ткани должны быть направлены на морфологическое исследование. Макроскопически опухоль представлена тканью от сероватого до буро-коричневого цвета, при диффузной форме – мягкой консистенции, при локальной – ткань более упругая, узловатая. Микроскопическая картина: характерно обилие гемосидерина, гигантские многоядерные клетки встречаются скоплениями, как правило, выражена гиперплазия прилежащей синовиальной оболочки, преобладают гистиоцитоподобные клетки и синовиальные фибробласты, встречаются лимфоциты с участками отложения коллагена, ксантомные клетки, мелкие кровеносные сосуды разного калибра.

Однако, несмотря на тотальную синовектомия, вероятность рецидива заболевания значительная и достигает по данным ряда авторов 56% при диффузной форме заболевания, что, как правило, требует повторных оперативных вмешательств [1, 4, 6, 7].

Цель исследования – продемонстрировать клинический случай теносиновиальной гигантоклеточной опухоли локтевого сустава у ребёнка 10 лет.

Методика

Описан клинический случай теносиновиальной гигантоклеточной опухоли локтевого сустава у ребёнка 10 лет. После клинико-рентгенологического обследования, выполнена биопсия с целью верификации диагноза, затем опухоль была удалена хирургически – выполнена артротомия сустава, удаление патологических тканей.

Результаты наблюдения клинического случая

Пациент К., 10 лет обратился в ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России с жалобами на ограничение движений в локтевом суставе. Из анамнеза известно, что за 6 месяцев до обращения у ребёнка появилось ограничение сгибания в правом локтевом суставе. Обратились за медицинской помощью по месту жительства. Выполнены рентгенограммы, патологии не выявлено, назначено ЛФК и физиотерапия. Прошел курс консервативного лечения, после чего родители отметили ухудшение: снижение амплитуды движений в локтевом суставе, появились ноющие боли, сустав увеличился в размерах. Повторно обратились к травматологу по месту жительства, выполнены ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография. По данным УЗИ диагностирован синовит локтевого сустава. По данным МРТ: картина образования, исходящего из дистального отдела плечевой кости (киста?), синовит локтевого сустава. Родители самостоятельно обратились на консультацию в ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России. При осмотре было отмечено увеличение правого локтевого сустава в объеме. По задней

поверхности правого локтевого сустава в проекции локтевой ямки над локтевым отростком с переходом на лучевую поверхность локтевого сустава контурировалось обширное опухолевидное образование, муфтообразно охватывающее локтевой отросток. При пальпации образование мягкой, тестообразной консистенции, ограниченно подвижное, безболезненное при пальпации, не спаянное с вышележащими тканями. Кожа над образованием не изменена, гиперемии, гипертермии не выявлено, сосудистый рисунок в области правого локтевого сустава не усилен. Движения в суставе безболезненные, ограничены: разгибание – 150°, сгибание – 75°, ротационные движения предплечья не нарушены. Сосудисто-неврологических расстройств в правой верхней конечности выявлено не было (рис. 1).



Рис. 1. Внешний вид и функция локтевого сустава при поступлении в стационар



Рис. 2. Рентгенограммы локтевого сустава при поступлении в стационар

В связи с подозрением на опухоль дистального отдела правой плечевой кости была выполнена рентгенография (рис. 2) и компьютерная томография (рис. 3).



Рис. 3. Компьютерная томография локтевого сустава. Мягкотканый компонент в локтевой ямке, костная ткань интактна

Костная природа патологии не подтвердилась, был выявлен обширный мягкотканый компонент в локтевой ямке, на МРТ расцененный как теносиновальная гигантоклеточная опухоль или синовиома локтевого сустава (рис. 4).

Для верификации диагноза была выполнена открытая биопсия патологического образования правого локтевого сустава, по результатам которой выставлен диагноз теносиновиальной гигантоклеточной опухоли правого локтевого сустава. Принято решение об оперативном удалении опухоли.

Оперативное вмешательство выполнялось в условиях кровоостанавливающего пневматического жгута. Разрез кожи произведен по задней поверхности локтевого сустава, осуществлен доступ к локтевому суставу и пораженной опухолью капсуле сустава.



Рис. 4. Магнитно-резонансная томография локтевого сустава при поступлении

При осмотре отмечена гипертрофированная капсула коричнево-бурого цвета, мягкой консистенции, без патологических твердых включений (хондромных тел или оссификатов не выявлено). При помощи хирургических ножниц и кусачек Люэра патологическая ткань удалена, выполнена синовикапсулэктомия, удалены патологические ткани из локтевой ямки, что позволило получить полное разгибание в локтевом суставе уже на операционном столе (рис. 5). Рана послойно ушита с оставлением дренажа.

В периоперационном периоде пациент получал стандартный курс профилактической антибактериальной терапии, анальгетическую терапию, послеоперационная рана велась по общепринятой методике (перевязки через день, швы сняты на 14 суток с момента операции). На 3 суток с момента операции начата пассивная разработка движений в локтевом суставе, с 7 суток

были разрешены активные движения в локтевом суставе, что позволило через 3 недели с момента операции получить полный объем движений в оперированном локтевом суставе.

При контрольном осмотре через 2 года с момента операции пациент жалоб не предъявляет, движения в локтевом суставе сохранены в полном объеме, ребенок пользуется рукой без каких-либо ограничений. По данным МРТ и ультразвукового исследования признаков рецидива не выявлено. Динамическое наблюдение за пациентом будет продолжено амбулаторно.



Рис. 5. Интраоперационно синовиальная оболочка локтевого сустава буро-коричневого цвета

Обсуждение клинического случая

Впервые поражение сухожильных влагалищ пальцев кисти теносиновиальной гигантоклеточной опухолью описал Шассеньяк в 1852г., высказав предположение о саркоматозном характере процесса. На протяжении практически 90 лет не было единого названия этого патологического процесса, встречались такие, как геморрагический виллезный синовит, ксантома, ксантогранулема, полиморфно-клеточная опухоль синовиальной оболочки, гигантоклеточная синовиома сухожильных влагалищ. В 1941 году Jafle, Lichtenstein и Sutro объединили поражение синовиальных оболочек капсул суставов, слизистых сумок и сухожильных влагалищ термином «пигментно-виллезный синовит», который считался доброкачественным идиопатическим пролиферативно-диспластическим процессом [4]. В 2002 г. в 3 издании международной классификации опухолей костей и мягких тканей ВОЗ среди мягкотканых опухолей в разделе «Так называемые фиброгистиоцитарные опухоли» в подразделе доброкачественных фигурирует уже гигантоклеточная опухоль сухожильных влагалищ (9252/0) и гигантоклеточная опухоль диффузного типа (9251/0) [5, 8]. В 4 издании международной классификации опухолей костей и мягких тканей ВОЗ 2013 года это новообразование также находится в разделе «Так называемые фиброгистиоцитарные опухоли» в подразделе доброкачественных, но называется уже теносиновиальная гигантоклеточная опухоль, которая делится на 3 типа: локализованный тип (9252/0), диффузный тип (9252/0) и злокачественный (9252/3). Сюда относятся как опухоли сухожильных влагалищ, так и синовиальной оболочки сустава и сухожильных сумок [3, 9]. В 5 издании международной классификации мягкотканых и костных опухолей ВОЗ 2020 года изменений относительно теносиновиальной гигантоклеточной опухоли не произошло, но указано, что название «пигментированный вило-нодулярный синовит» не рекомендуется к использованию [10].

Пролиферацию опухолевых клеток вызывает гиперэкспрессия колониестимулирующего фактора роста – 1 (CSF – 1). Рецепторы к CSF-1 расположены на всех клетках моноцитарно-макрофагального ряда, избыточная стимуляция этих клеток CSF-1 вызывает их рост и дифференцировку [6, 7].

На редкую встречаемость и трудности диагностики ТГО указывают многие авторы [1, 2, 4, 7]. Однако, несмотря на произошедшее в последние 8 лет изменение в понимании природы теносиновиальной гигантоклеточной опухоли, некоторые клиницисты продолжают называть эту опухоль пигментированным вило-нодулярным синовитом и относиться к ней, как к синовиту сустава, назначая в качестве лечения физиотерапевтические процедуры, выполняя внутрисуставные инъекции гормональных лекарственных препаратов (гидрокортизон, дексаметазон), что вызывает прогрессирование опухолевого процесса и ухудшение состояния пациента. В представленном клиническом примере ребёнку амбулаторно проводилось консервативное (в том числе физиотерапевтическое) лечение, что привело к усугублению ситуации, усилению контрактуры сустава, появлению болевого синдрома. Только после получения отрицательного результата консервативного лечения было выполнено дообследование и выявлено патологическое образование.

В настоящее время хирургический метод лечения является единственным, несмотря на попытки использования химиотерапевтических препаратов. К сожалению, эффект от использования иматиниба мезилата не имеет долгосрочного эффекта при его отмене [7]. Радиотерапевтическое лечение используется как дополнительный метод лечения ТГО, но его применение ограничено у детей в связи с функционирующими у них зонами роста [4]. При хирургическом лечении важно удалить все ткани опухоли, чтобы снизить риск рецидива. Артроскопическое удаление патологической ткани возможно при локальных типах опухоли малых размеров или локальных рецидивах, расположенных в доступных для артроскопических манипуляций областях сустава и возможности полного удаления патологической ткани [2]. При невыполнении этих условий необходимо прибегать к артротомии. При диффузных формах, значительном поражении тканей сустава необходимо выполнение тотальной синовкапсулэктомии с максимально возможным удалением пораженной синовиальной оболочки сустава. Для этого при поражении коленного сустава операцию выполняют из двух доступов, даже если патологическая ткань не визуализируется по задней поверхности сустава, всё равно для профилактики рецидива необходимо прибегать ко второму этапу – задней синовкапсулэктомии. При поражении плечевого сустава для удаления капсулы сустава и всех заворотов используют 2 доступа – передний и задний. При поражении голеностопного сустава тотальную синовкапсулэктомию необходимо выполнять из трех доступов. В случае с локтевым суставом при значительном объеме опухоли для полного её удаления прибегают даже к пересечению локтевого отростка локтевой кости с последующим его остеосинтезом. В описанном нами случае артроскопическое оперативное вмешательство не привело бы к тотальному удалению опухоли, была выполнена артротомия, тотальная синовкапсулэтомия. Несмотря на обширное оперативное вмешательство, функция сустава полностью восстановилась в послеоперационном периоде. При контрольном осмотре признаков рецидива не выявлено, амплитуда движений в локтевом суставе сохранилась в полном объеме.

Заключение

Теносиновиальная гигантоклеточная опухоль редкое заболевание, которое может и не встретиться в практике участкового педиатра или хирурга, но корректное современное номенклатурное название вызывает более осторожный подход к выбору тактики ведения пациента, побуждая врача направлять такого пациента в крупные специализированные центры, где имеется опыт лечения этого опухолевого заболевания.

Литература (references)

1. Булычева И.В., Щипахина Я.А., Федорова А.В., Wenger D. Пигментированный виллезно-нодулярный теносиновит (гигантоклеточная опухоль теносиновиальных влагалищ). Редкая локализация в височно-челюстном суставе. Клиническое наблюдение. Обзор литературы // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2018. – №4. – С. 14-21. [Boulytcheva I.V., Shipakhina Ya.A., Fedorova A.V., Wenger D. *Sarkomy kostej, m'jagkih tkanej i opuholi kozhi*. Sarcomas of Bones, Soft Tissues and Skin Tumors. – 2018. – N4. – P.14-21. (in Russian)]
2. Ветошкин А.А., Гончаров Е.Н., Гурбанназаров М.Х., Гоголев А.Б. Опыт радикального артроскопического удаления теносиновиальной гигантоклеточной опухоли коленного сустава у военнослужащих-женщин // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2020. – №2. – С. 21-31. [Vetoshkin A.A., Goncharov E.N.,

- Gurbannazarov M.Kh., Gogolev A.B. *Mediko-biologicheskie i social'no-psihologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychajnyh situacijah*. Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations. – 2020. – N2. – P. 21-31.(in Russian)]
3. Мацко Д.Е. Современные представления о морфологической классификации сарком мягких тканей // Практическая онкология. – 2013. – Т.14 №2. – С. 77-86. [Matsko D.E. *Prakticheskaja onkologija*. Practical oncology. – 2013. – V.14, N2. – P. 77-86. (in Russian)]
 4. Панышин Г.А. Пигментированный ворсинчато-узловой синовит. Часть 1 (общие вопросы) // Вестник "Российского научного центра рентгенорадиологии". – 2016. – № 2. URL: <http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v16/docs/Panshin.pdf> [Panshin G.A. *Vestnik "Rossijskogo nauchnogo centra rentgenoradiologii*. Bulletin of the Russian Scientific Center for Roentgenoradiology. – 2016. – N2. URL: <http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v16/docs/Panshin.pdf> (in Russian)]
 5. Франк Г.А. Проблемы морфологической классификации и диагностики опухолей мягких тканей // Практическая онкология. – 2004. – Т.5 №4. – С. 231 – 236. [Frank G.A. *Prakticheskaja onkologija*. Practical oncology. – 2004. – V.5, N4. – P. 231-236. (in Russian)]
 6. Cannarile M.A., Weisser M., Jacob W. et al. Colony-stimulating factor 1 receptor (CSF1R) inhibitors in cancer therapy // *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. – 2017. – V.5, N53. – P. 1-13.
 7. Ota T., Urakawa H., Kozawa E. et al. Expression of colony-stimulating factor 1 is associated with occurrence of osteochondral change in pigmented villonodular synovitis // *Tumor Biology*. – 2015. – N36. – P.5361-5367.
 8. Fletcher C.D.M., Unni R. R., Mertens F. WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. – Lyon: IARC Press, 2002. – 427p.
 9. Fletcher C.D.M., Bridge J.A., Hogendoorn P.C.W., Mertens F. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. – Lyon: IARC Press, 2013. – 468p.
 10. Fletcher C.D. M. WHO Classification of Tumours. 5th Edition. Soft Tissue and Bone Tumours. – Lion: IARC Press, 2020. – 607p.

Информация об авторах

Снетков Андрей Игоревич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением детской костной патологии и подростковой ортопедии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России. E-mail: cito11otd@gmail.com

Батраков Сергей Юрьевич – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения детской костной патологии и подростковой ортопедии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России. E-mail: batrakovsu@cito-priorov.ru

Акиньшина Александра Дмитриевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения детской костной патологии и подростковой ортопедии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России. E-mail: akinishna@nagrod.ru

Горелов Василий Александрович – аспирант отделения детской костной патологии и подростковой ортопедии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России. E-mail: Vasiander@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 612.466.69

3.1.22 Инфекционные болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2022.2.18

EDN: QKFJRJ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МАССИВНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ ИЗ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ПАЦИЕНТА С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ИНФЕКЦИИ COVID-19**© Телеш А.А.¹, Тагиль А.О.¹, Телеш М.А.², Соколовская В.В.^{1,2}, Морозова Т.Г.¹, Смолянкин Н.Н.¹**¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²Клиническая больница №1, Россия, 214006, Смоленск, ул. Фрунзе, 40*Резюме*

Цель. Предоставить клинический случай массивного кровотечения из мочевого пузыря у пациента с тяжелым течением коронавирусной инфекции.

Методика. Наблюдали пациентку с тяжелым течением коронавирусной инфекции, у которой развилось редкое осложнение – массивное кровотечение из мочевого пузыря. Проанализирована доступная литература по влиянию коронавирусной инфекции на мочевую систему.

Результаты. Представлен клинический случай гематурии у пациентки с тяжелым течением инфекции covid-19. Проанализированы причины развития гематурии, описаны результаты лечения.

Заключение. Опасность коронавирусной инфекции обусловлена как повреждением легких, так и воздействием на другие органы и системы организма человека, включая органы мочевыделительной системы. Необходимо дифференцированного подхода к увеличению дозы гепарина для пациентов с тяжелыми проявлениями новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: гематурия, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, мочевого пузыря, эндоскопическое исследование, ультразвуковая диагностика

CLINICAL CASE OF MASSIVE BLADDER HAEMORRHAGE IN PATIENT WITH SEVERE COVID-19 INFECTION**Telesh A.A.¹, Tagil A.O.¹, Telesh M.A.², Sokolovskaya V.V.^{1,2}, Morozova T.G.¹, Smolyanin N.N.¹**¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia²Clinical hospital №1, 40, Frunze St., 214006, Smolensk, Russia*Abstract*

Objective. To provide a clinical case of massive bleeding from the bladder in a patient with a severe course of coronavirus infection.

Methods. The authors observed a female patient with severe new coronavirus infection, who had a rare complication – massive bladder haemorrhage. The authors analyzed available literature concerned the coronavirus infection effects on the urinary system.

Results. The authors presented a clinical case of massive bladder haemorrhage in a patient with severe Covid-19 infection. The authors analyzed reasons of the hematuria, the effects of the treatment were described.

Conclusion. The danger of this infection is due to both damage to the lungs and exposure to other organs and systems of the human body, including the organs of the urinary system. It's important to use differentiated approach to increasing the dose of heparin for patients with severe covid-19 infection.

Keywords: hematuria, new coronavirus infection, COVID-19, bladder, endoscopic examination, ultrasound diagnostics

Введение

В настоящее время в литературе описаны случаи воздействия новой коронавирусной инфекции (НКВИ) на различные органы человеческого организма, такие как печень, органы желудочно-кишечного тракта [6], нервная система [1], органы мочевыделительной системы [3, 7, 8].

Известны случаи возникновения острого повреждения почек у пациентов с НКВИ, страдающих хронической почечной недостаточностью, а также у пациентов без предшествующей патологии органов мочевой системы [3, 7]. Имеются данные выделения вируса SARS-CoV-2 с мочой [8], что может свидетельствовать о возможности повреждения не только верхних, но и нижних мочевых путей.

Путь попадания вируса в мочу в настоящее время изучается, но предполагаются два основных механизма. Первый – это цитокиновый шторм, который может вызвать нарушение функции почек, вызывая проникновение вируса из системы кровообращения в мочу. Во втором случае, вирус может непосредственно проникать в мочевыделительную систему через связывание с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 [9].

Системные эффекты гиперкоагуляции и микрососудистого повреждения могут проявлять себя в повреждении различных органов и систем, в том числе органов мочевыделительной системы. Механизмами повреждения мочевыделительной системы при НКВИ в настоящее время считаются активация вирусом ангиотензина-2, оказывающего сосудосуживающий эффект, также развитие гиперкоагуляции, в некоторых случаях приводящей к некрозу почечных канальцев, некрозу коркового слоя почек с последующим развитием необратимого повреждения почек. Также описаны случаи значительного депонирования комплемента C5b-9 в почечных канальцах у пациентов с НКВИ, что подтверждает возможность участия активации системы комплемента в патогенезе почечного повреждения. Кроме того, индуцированная воспалением агрегация эритроцитов (выражающаяся в повышенной скорости оседания эритроцитов) может усугублять повреждение микрососудистого русла [2].

Одним из симптомов поражения мочевыделительной системы является гематурия. Появление крови в моче может быть обусловлено как повреждением почек, так и патологическими процессами в нижних мочевых путях. Массивная гематурия приводит к снижению объема циркулирующей крови и развитию острой анемии. В литературе описаны наблюдения микро- и макрогематурии у пациентов с развитием острого повреждения почек, ассоциированного с НКВИ [4]. Риск развития кровотечений также обусловлен назначением пациентам антикоагулянтов, как одного из компонентов патогенетической терапии.

Описываемый ниже клинический пример интересен тем, что кровотечение из нижних мочевых путей развилось у пациента с пневмонией, вызванной НКВИ без развития острого повреждения почек (согласно критериям острого повреждения почек KDIGO) [5]. Также вызывает интерес то, что гематурия возникла у пациента уже на этапе улучшения клинического состояния и на фоне положительной рентгенологической динамики пневмонии.

Цель исследования – предоставить клинический случай массивного кровотечения из мочевого пузыря у пациента с тяжелым течением коронавирусной инфекции.

Методика

Авторы наблюдали пациентку с тяжелым течением коронавирусной инфекции, у которой развилось редкое осложнение – массивное кровотечение из мочевого пузыря. Проанализирована доступная литература по влиянию коронавирусной инфекции на мочевую систему.

Описание клинического случая

Пациентка Я., женщина в возрасте 73 лет, пенсионерка, поступила в инфекционный госпиталь №1 ОГБУЗ «Клиническая больница №1» 09.10.2021 с диагнозом коронавирусная инфекция COVID - 19, вирус идентифицирован, средней степени тяжести. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, средней степени тяжести. Сопутствующие: ишемическая болезнь сердца (атеросклеротический кардиосклероз, постинфарктный кардиосклероз), артериальная гипертензия 3 степени риск 4.

Анамнез заболевания: заболела 01.10.2021, когда появилась слабость, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, сухой кашель. Принимала арпефло 200мг 4 раза в день, дексаметазон 20 мг/сутки внутривенно, цефтриаксон 1000мг 2 раза в день внутривенно. Полимеразная цепная реакция (ПЦР-тест) на НКВИ от 06.10.2021 – положительный. На фоне лечения самочувствие ухудшалось, отмечалось усиление кашля, лихорадка до фебрильных цифр, появление одышки при ходьбе. При проведении компьютерной томографии органов грудной клетки (ОГК) 08.10.2021 были обнаружены признаки двусторонней полисегментарной пневмонии с высокой степенью вероятности covid-19, площадью поражения до 30%.

Была госпитализирована в ОГБУЗ «Клиническая больница №1» 09.10.2021. При поступлении состояние средней степени тяжести за счет симптомов интоксикации и бронхолегочного синдрома. При проведении общего анализа крови при поступлении выявлен относительный нейтрофилез (79% - на фоне терапии системными глюкокортикостероидами (СГКС)). При оценке биохимического анализа крови на момент поступления патологических изменений выявлено не было. Показатели общего анализа мочи находились в пределах нормы. При оценке показателей коагулограммы отмечались проявления гиперкоагуляции в виде повышения протромбинового индекса до 162. На момент поступления сатурация SpO₂ составляла 92-93%.

С момента поступления была начата респираторная поддержка увлажненным O₂ через лицевую маску со скоростью потока 5л/м, противовоспалительная терапия СГКС. Также была назначена антикоагулянтная терапия (гепарин 5000 ЕД 4 раза в день подкожно), инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами.

На фоне проводимой терапии состояние пациентки прогрессивно ухудшалось за счет нарастания явлений дыхательной недостаточности: усиление одышки в покое, снижение SpO₂ до 93% на фоне проводимой респираторной поддержки увлажненным O₂ со скоростью потока до 12л/мин.

В биохимическом анализе крови в динамике отмечалось повышение уровня С-реактивного белка до 73мг/л и уровня ферритина до 909 мкг/л – маркеры острого воспалительного процесса. При проведении общего анализа крови и общего анализа мочи изменений относительно исследований от 09.10.21 выявлено не было.

При проведении рентгенографии ОГК 11.10.2021 было выявлено существенное нарастание площади затенения легочных полей, выставлено заключение: двусторонняя полисегментарная пневмония (высокая вероятность covid-19), РГ-4 критическая степень тяжести (более 75%). Вероятные рентген-признаки острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) (рис.3 а). ПЦР-тест на НКВИ от 11.10.2021 – положительный.

Было принято решение об усилении противовоспалительной терапии для своевременного подавления «цитокинового шторма» и ОРДС. Назначен метипред 125мг 3р/день внутривенно с постепенным снижением дозировки. Принято решение об усилении антикоагулянтной терапии до достижения управляемой гипокоагуляции: назначен гепарин через инфузомат со стартовой дозой 1000 ЕД/ч, с коррекцией дозы с учетом уровня активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в коагулограмме. С учетом критической степени поражения легочной ткани по данным рентгенографии, развитием ОРДС, назначена антибактериальная терапия цефалоспорином 4 поколения: цефепим 2 г 2р/д внутривенно.

На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика в виде уменьшения признаков дыхательной недостаточности, уменьшение зависимости от респираторной поддержки увлажненным O₂, улучшение общего самочувствия, нарастание уровня сатурации кислорода до 97-98% на фоне оксигенотерапии (5-7 л/мин).

При проведении контрольной рентгенографии ОГК 15.10.2021 (рис.3 б) отмечалась положительная динамика в виде уменьшения площади затенения легочных полей.

При оценке общего анализа крови от 17.10.2021 отмечались признаки нейтрофильного лейкоцитоза (лейкоциты – 25,5x10⁹/л, нейтрофилы – 88% на фоне терапии СГКС); в биохимическом анализе крови отмечалось снижение уровня ферритина до 578 мкг/л; нормализация уровня С-реактивного белка. При оценке показателей общего анализа мочи от 19.10.2021 патологических отклонений выявлено не было. В коагулограмме от 19.10.2021 были достигнуты показатели управляемой гипокоагуляции в виде повышения уровня АЧТВ до 42 сек.

В связи с достижением гипокоагуляции 19.10.2021 было прекращено введение антикоагулянтов через инфузомат, начата антикоагулянтная терапия с использованием низкомолекулярных гепаринов в профилактической дозировке (квадрипарин 0,4мг 2р/д подкожно), на фоне которой показатели коагулограммы нормализовались.

На фоне продолжающейся терапии и улучшения состояния 21.10.2021 у пациентки во время мочеиспускания внезапно возникло обильное кровотечение из мочевых путей, которое сопровождалось гемодинамическими нарушениями по гиповолемическому типу: снижение артериального давления до 70/30 мм рт.ст, головокружение, тахипноэ, спутанность сознания, бледность кожных покровов. Также возник болевой синдром в виде резкой болезненности в надлобковой области. При этом над лоном пальпировался увеличенный, болезненный мочевой пузырь.

Пациентка экстренно была переведена в отделение реанимации, где начата гемостатическая терапия с использованием препаратов этамзилат 2 мл внутримышечно 3 р/д, викасол 1 мл внутримышечно 3 р/д, транексановая кислота 500 мг 2р/д внутривенно. Прекращена антикоагулянтная терапия. Проведен осмотр пациентки хирургом, урологом, установлен мочевой катетер, по которому выделялось большое количество алой крови. Назначена инфузионная терапия с учетом физиологических потерь и электролитного состава крови, трансфузионная терапия для коррекции постгеморрагической анемии (эритроцитарная масса), инотропная поддержка норадреналином.

При оценке показателей биохимического анализа крови выявлялось уменьшение уровня сывороточного железа до 4,0 мкмоль/л. В общем анализе крови отмечалось нарастание лейкоцитоза до $24 \times 10^9/\text{л}$, при этом показатели коагулограммы оставались в пределах нормы. Признаков острого повреждения почек как в начале развития кровотечения, так и при дальнейшем динамическом наблюдении выявлено не было (уровень сывороточного креатинина варьировался от 58 до 67 мкмоль/л). В общем анализе мочи выявлялась макрогематурия, лейкоцитурия, протеинурия.

При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) от 21.10.2021 на переносном ультразвуковом аппарате TELEVED с использованием конвексного датчика частотой 3,5-5,0 МГц в просвете мочевого пузыря определяется большое количество гиперэхогенного содержимого (сгусток крови) располагающееся вокруг дистального конца мочевого катетера, размеры мочевого пузыря увеличены, объем 1130 мл (рис. 1а, б).

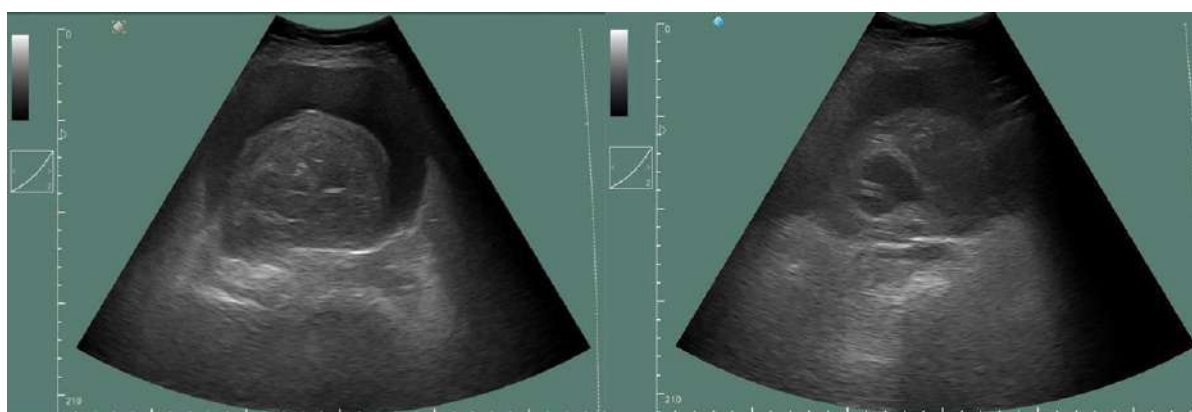


Рис. 1а, б. Ультразвуковое исследование мочевого пузыря от 21.10.2021. Определяется гиперэхогенный сгусток крови в центре которого определяется дистальный конец мочевого катетера

На фоне проводимой терапии в течение 5 дней сохранялась макрогематурия. Пациентка неоднократно консультирована хирургом, урологом. Показаний к оперативному лечению выявлено не было, была продолжена консервативная гемостатическая терапия.

При проведении видеоцистоскопии 24.10.2021 в просвете мочевого пузыря обнаружен крупный сгусток крови, затрудняющий осмотр, из – за чего было выполнено одновременное УЗИ для визуального контроля эндоскопа (рис. 2). Выявить источник кровотечения не удалось.

В результате проводимого лечения отмечалась положительная динамика в виде купирования макрогематурии (по уретральному катетеру выделялась светло-желтая моча). Симптомы гиповолемии купировались, прекращена инотропная поддержка, общее состояние несколько

улучшилось. В анализах крови отмечались проявления постгеморрагической анемии, явления гиперкоагуляции, необходимой для остановки кровотечения.

Однако, на этом фоне у пациентки вновь отмечалось нарастание явлений дыхательной недостаточности, усиление одышки, снижение уровня сатурации кислорода до 92-93%, что потребовало повторного усиления респираторной поддержки

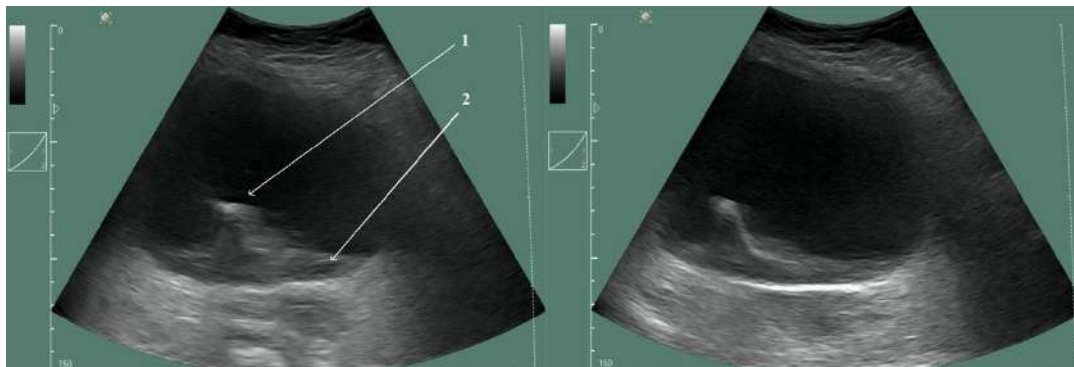


Рис. 2. Проведении видеоцистоскопии одновременно с ультразвуковой навигацией цистоскопа. 1 – дистальный конец цистоскопа. 2 – гиперэхогенный сгусток крови.

При проведении рентгенографии ОГК от 25.10.2021 г. отмечалась отрицательная динамика в виде увеличения площади затенения легочных полей (рис. 3 в).

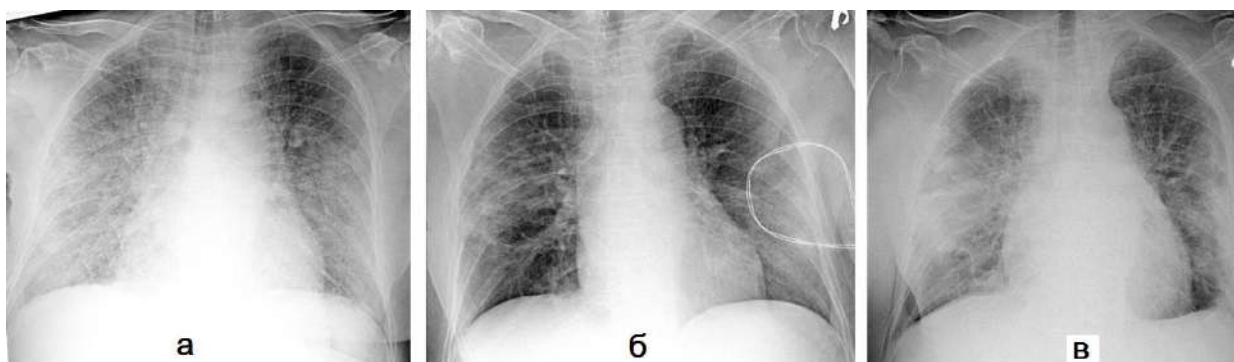


Рис.3. Рентгенография органов грудной клетки от 11.10.2021(а), 15.10.2021 (б), 25.10.2021 (в) (положение лежа на спине, задняя прямая проекция). а – обширные двусторонние симметричные участки затенения легочных полей на фоне обогащения легочного рисунка, расширения корней легких – признаки ОРДС, б – уменьшение выраженности затенения легочных полей, положительная рентгенологическая динамика., в – нарастание площади затенения легких, отрицательная рентгенологическая динамика

При проведении повторной видеоцистоскопии 01.11.2021 визуализировалась отечная слизистая мочевого пузыря с множественными геморрагиями, поверхностно расположенными расширенными сосудами, некоторые из которых выбухали в просвет органа. Патологических объемных образований, конкрементов в полости мочевого пузыря выявлено не было (рис. 4).

Динамика и исходы. При проведении дальнейшего лечения наблюдалось улучшение состояния пациентки, клинически отмечалось купирование гематурии и болевого синдрома, купирование явлений дыхательной недостаточности, уменьшение симптомов интоксикации и бронхолегочного синдрома.

Произошла стабилизация и улучшение лабораторных показателей: нормализация уровня гемоглобина и лейкоцитов крови, повышение уровня сывороточного железа крови, исчезновение признаков гематурии, лейкоцитурии и протеинурии в общем анализе мочи. ПЦР-тест на НКВИ от 08.11.2021 – отрицательный.

При проведении КТ ОГК 10.11.2021 были обнаружены признаки двусторонней полисегментарной пневмонии с высокой степенью вероятности covid-19, площадью поражения до 25%.

При проведении УЗИ мочевого пузыря от 11.11.2021 содержимое однородное анэхогенное, гиперэхогенных сгустков выявлено не было (рис. 5).

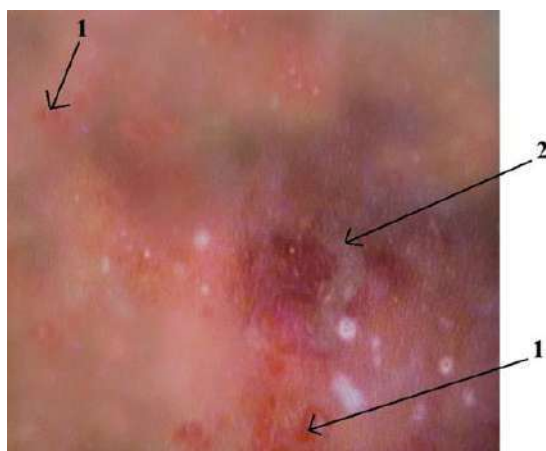


Рис. 4. Видеоцистоскопия мочевого пузыря. На слизистой оболочке определяются множественные геморрагии (1), определяется выбухающий в просвет мочевого пузыря расширенный сосуд (2)



Рис. 5. УЗИ мочевого пузыря от 11.11.2021. Однородное содержимое мочевого пузыря без сгустков крови, утолщение стенок.

С уровнем сатурации SpO₂ 97% 11.11.2021 пациентка в стабильном состоянии выписана на амбулаторный режим. Прогноз заболевания благоприятный.

Клинический диагноз. Основной: Коронавирусная инфекция, covid-19, вирус идентифицирован, тяжелой степени тяжести. Осложнение: Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, острое течение. Дыхательная недостаточность 1-2 степени. ОРДС. Кровотечение из мочевого пузыря. Сопутствующие: Ишемическая болезнь сердца (атеросклеротический кардиосклероз, постинфарктный кардиосклероз), артериальная гипертензия 3 степени риск 4. Инфекция мочевыводящих путей.

Заключение

Механизм развития кровотечения из мочевого пузыря в описанном примере, вероятнее всего, сочетанный и включает в себя как повреждение микрососудистого русла и непосредственно органов мочевой системы вирусом covid-19, так и лекарственно индуцированную гипокоагуляцию на фоне ангиокоагулянтной терапии.

Согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (covid-19) версии 13, действовавшим на момент стационарного лечения пациентки, назначение антитромботической терапии в профилактических дозах показано всем госпитализированным пациентам и должно продолжаться как минимум до выписки. Увеличение дозы гепарина до промежуточной и лечебной может быть рассмотрено у больных с высоким уровнем D-димера, при наличии дополнительных факторов риска венозных тромбозных осложнений, а также при тяжелых проявлениях covid-19.

В данном клиническом случае повышение дозы гепарина было оправдано возникновением тяжелых проявлений коронавирусной инфекции (выраженных явлений дыхательной недостаточности, развития острого респираторного дистресс-синдрома). Возникновение кровотечения из мочевого пузыря произошло уже на фоне применения профилактических доз низкомолекулярных гепаринов. Возникновение кровотечения потребовало полной отмены антикоагулянтов.

В результате отмены антикоагулянтов возникли явления гиперкоагуляции, необходимой для купирования геморрагического синдрома, на фоне которой возникли умеренно выраженные явления дыхательной недостаточности, связанные с нарастанием площади поражения легочной ткани.

Назначенная гемостатическая, инфузионная терапия привели к купированию кровотечения из мочевого пузыря. Вышеизложенный клинический пример позволяет сделать вывод о необходимости дифференцированного подхода к увеличению дозы гепарина для пациентов с тяжелыми проявлениями новой коронавирусной инфекции.

Литература (references)

1. Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклаушев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19 // Клиническая практика. – 2020. – Т.11, №2. – С. 60-80. [Belopasov V.V., Yachou Y., Samoilova E.M., Baklaushev V.P. *Klinicheskaya praktika*. Journal of Clinical Practice. – 2020. – V.11, N2. – P. 60-80. (in Russian)]
2. Battle D., Soler M.J., Sparks M.A. COVID-19 and ACE2 in Cardiovascular, Lung, and Kidney Working Group. Acute Kidney Injury in COVID-19: Emerging Evidence of a Distinct Pathophysiology // Journal of the American Society of Nephrology. – 2020. – V.31. – P. 1380-1383.
3. Fanelli V., Fiorentino M., Cantaluppi V. Acute kidney injury in SARS-CoV-2 infected patients // Critical Care – 2020. – V.24. – P. 155.
4. Hirsch J.S., Ng J.H., Ross D.W. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 // Kidney International. – 2020. – V.98. – P. 209-218.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // Kidney international supplements. – 2012. – V.2. – P. 138.
6. Lee I.C., Huo T.I., Huang Y.H. Gastrointestinal and Liver Manifestations in Patients with COVID-19 // Journal of the Chinese Medical Association. – 2020. – V.83. – P. 521-523.
7. Rudnick M.R., Hilburg R. Acute Kidney Injury in COVID-19: Another Challenge for Nephrology // American Journal of Nephrology. – 2020. – V.51. – P. 761-763.
8. Sun J., Zhu A., Li H., et al. Isolation of Infectious SARS-CoV-2 from Urine of a COVID-19 Patient // Emerging Microbes and Infections. – 2020. – V.28. – P. 1-8.
9. Wu Z.S., Zhang Z.Q., Wu S. Focus on the Crosstalk Between COVID-19 and Urogenital Systems // The Journal of Urology. – 2020. – V.204. – P. 7-8.

Информация об авторах

Телеш Арина Александровна – аспирант кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-рентгенолог ОГБУЗ «Клиническая больница №1». E-mail: arina.doc@yandex.ru

Тагиль Антон Олегович – врач-рентгенолог, врач ультразвуковой диагностики ОГБУЗ «Клиническая больница №1», младший научный сотрудник Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. Email: anton.tagil95@gmail.com

Телеши Михаил Александрович – врач-инфекционист ОГБУЗ «Клиническая больница №1». Email: mr.telesh@yandex.ru

Соколовская Влада Вячеславовна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой инфекционных болезней у детей ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. Email: vlada-vs@inbox.ru

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

Смолянкин Николай Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры инфекционных болезней у детей ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. Email: vlada-vs@inbox.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ОБЗОРЫ

УДК 616-035.1+616.345

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2022.2.19

EDN: QMZWJO

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА ТРАНСПЛАНТАЦИИ ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИСБИОТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ И СВЯЗАННЫХ С НИМИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

© Волк Т.Г., Савин М.В., Томилина П.А.

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

Цель. Обобщить и представить материалы о результатах использования и эффективности метода трансплантации фекальной микробиоты для лечения заболеваний, протекающих с нарушением нормального состава микрофлоры толстого кишечника и косвенно связанных с ним расстройств. Осветить вопросы отбора доноров, способов проведения процедуры трансплантации, механизма лечебного действия, некоторые исторические аспекты, а также оценить перспективы данной методики и её терапевтический потенциал, в частности, текущее состояние и возможности развития трансплантации фекальной микробиоты в Российской Федерации.

Методика. Анализ нескольких десятков работ, включающих в себя отдельные клинические исследования, некоторые метаанализы, материалы конференций и ряд исторических монографий, посвященных вопросу применения, пользы и условий проведения процедуры фекальной трансплантации.

Результаты. Продемонстрированы данные, свидетельствующие о высокой эффективности ТФМ в лечении дисбиотических заболеваний и состояний, в частности, для терапии *Cl. difficile*-ассоциированной инфекции. Также фекальная трансплантация показала обнадеживающие результаты купирования симптоматики при других заболеваниях ЖКТ и определённых внекишечных заболеваниях, таких как болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника, неспецифический язвенный колит, запоры и диареи различной этиологии, детский аутизм, рассеянный склероз, синдром Паркинсона, метаболический синдром. Представлены сведения о методике и развитии ТФМ в мировой медицине, а также информация о тенденциях в изучении данного способа в России.

Заключение. Трансплантация фекальной микробиоты может быть рекомендована для лечения дисбиоза и связанных с ним патологических процессов. Потенциально ТФМ может быть применим и для терапии других расстройств гастроэнтерологического, неврологического и иммунологического профиля, о чём свидетельствует высокий интерес к методу за рубежом, но в отечественной медицине лишь некоторые специализированные и общие исследовательские институты стараются развивать это направление терапии.

Ключевые слова: трансплантация фекальной микробиоты, микрофлора кишечника, дисбиоз кишечника, *Clostridium difficile*-ассоциированные инфекции

PROSPECTS FOR USING THE METHOD OF FECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION FOR THE TREATMENT OF DYSBIOTIC CONDITIONS AND RELATED DISEASES

Volk T.G., Savin M.V., Tomilina P.A.

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

Objective. To generalize and present materials about results of use and efficiency of the method of fecal microbiota transplantation for treatment of diseases with disturbances of normal composition of the microbiota of the large intestine and indirectly related to it disorders. To elucidate questions of selection of donors, methods of carrying out of procedure of transplantation, a mechanism of therapeutic action, some historical aspects as well as to estimate prospects of this technique and its therapeutic potential, in particular, current state and possibilities of development of fecal microbiota transplantation in the Russian Federation.

Methods. Analysis of several dozens of works including separate clinical trials, some meta-analyses, conference materials and a number of historical monographs devoted to the question of application, benefits and conditions of fecal microbiota transplantation procedure.

Results. Evidence has been demonstrated that FMT is highly effective in the treatment of dysbiotic diseases and conditions, particularly for the treatment of *Cl. difficile*-associated infection. Fecal transplantation has also shown encouraging results in relieving symptoms in other GI diseases and certain extraintestinal diseases such as Crohn's disease, irritable bowel syndrome, ulcerative colitis, constipation and diarrhea of various etiologies, childhood autism, multiple sclerosis, Parkinson's syndrome, metabolic syndrome. Information is presented about the methodology and development of FMT in medical world, as well as information about tendencies in the study of this method in Russia.

Conclusion. Transplantation of fecal microbiota may be recommended for the treatment of dysbiosis and related pathological processes. Potentially, FMT can also be applicable to the treatment of other disorders of the gastroenterological, neurological and immunological specialties, as evidenced by the high interest in the method abroad, but in domestic medicine, only some specialized and general research institutes try to develop this direction of therapy.

Keywords: fecal microbiota transplantation, gut microbiota, intestinal dysbiosis, *Clostridium difficile*-associated infections

Введение

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) – метод коррекции и лечения патологий желудочно-кишечного тракта, преимущественно связанных с состояниями нарушения нормального состава микрофлоры толстого кишечника, суть которого заключается в переносе кишечных бактерий и бактериофагов, содержащихся в организме в кале здорового донора, в организм реципиента, страдающего разными заболеваниями, при которых ТФМ показан. Первая публикация о применении пересадки донорских фекалий для лечения псевдомембранозного колита появилась в 1958 г., когда ещё даже не была известна решающая этиологическая роль *Cl. difficile* [5]. Наибольшую эффективность ТФМ показала как раз при лечении заболеваний связанных с *Cl. difficile*-ассоциированной диареей [2, 3, 7, 9, 20, 29, 35], развивающейся на фоне дисбиоза в толстом кишечнике, но по мере развития экспериментов по применению фекальной трансплантации в разных публикациях приводились данные о хороших результатах лечения или купирования данным методом других болезней ЖКТ, таких как синдром раздраженного кишечника, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, диарея и запоры различной этиологии [4, 17, 31, 34, 39], а также проводились клинические исследования по оценке эффективности и улучшению нервно-психического статуса у больных детским аутизмом, рассеянным склерозом и болезнью Паркинсона [11, 14, 18, 36], работы по применению ТФМ при системных заболеваниях, иммунодефицитных состояниях, в частности, при ВИЧ-инфекции, и даже небольшие статьи по использованию этого метода при COVID-19 [13, 19, 21, 30]. Трансплантация фекальной микробиоты активно изучается в зарубежных странах, но в России, несмотря на убедительные данные о действенности данного способа лечения, исследованиями этой области занимаются лишь некоторые научные центры – ЦНМТ в Новосибирске, ФНКЦ ФМБА РФ в Москве и также в последнее время КГМУ в Казани. В этой связи, написание данной статьи во многом мотивированно стремлением расширить центры изучения ТФМ в России посредством демонстрации материалов, доказывающих эффективность и перспективность применения фекальной трансплантации в качестве альтернативы или действенного дополнения традиционным антимикробным методам лечения.

Общие представления о трансплантации фекальной микробиоты

В источниках указывается, что разновидности метода ТФМ были известны уже в древние времена. В китайских трактатах ещё в VI в. описано применение местным врачом Гэ Хун разбавленного материала фекалий для перорального лечения своих пациентов с пищевыми отравлениями. Метод был достаточно эффективен, но данных о нежелательных реакциях в трактах не было указано [38]. В XVI в. всё в том же Китае врачом Ли Ши Чжэнем в трактате «Бэньцао ганму» были описаны результаты и методики применения разбавленных фекальных масс, называемых в книге «желтым» или «золотым супом», для лечения заболеваний ЖКТ. Там же содержались указания на то, что этот метод использовался только у высокопоставленных мандаринов китайской империи Мин [38, 40]. После путешествия в Китай немецкий исследователь Кристиан Франц Пауллини в 1696 г. выпустил книгу «Heilsame Dreck-Apotheke», в которой впервые для европейской аудитории

описал способ лечения диареи и пищевых отравлений посредством пероральной трансплантации разведенных фекальных масс [37]. Но подобный метод не прижился в Европе и сохранился только для лечения диареи в ветеринарии. В животноводстве трансплантация фекалий активно применялась в прошлом и применяется сейчас, как правило, для лечения диарейных колитов у лошадей, а в современных условиях ведутся исследования по применению ТФМ у несельскохозяйственных животных, в частности у щенков [26].

Как уже было сказано, первая публикация по поводу лечения псевдомембранозного колита методом трансплантации фекальной микробиоты при помощи клизм была издана в 1958 г.. В. Eisman и соавт. издал статью, в которой описал успешный опыт применения ТМФ четырем пациентам с псевдомембранозным энтероколитом [5]. Особо примечателен тот факт, что трое пациентов находились в крайне тяжелом состоянии, но после проведения процедуры пересадки уже после первого введения в течение одного-двух дней их состояние стабилизировалось, а тяжёлая клиническая симптоматика редуцировалась. В 1978 г. J.G. Bartlett и соавт. в статье «Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia» установили, что основной причиной развития антибиотик-ассоциированной диареи и псевдомембранозного колита являются анаэробные спорообразующие грамположительные бактерии *Cl. difficile* из семейства *Peptostreptococcaceae* класса *Clostridia* [2]. Позже было выяснено, что причинами выше указанного набора заболеваний могут являться также *Clostridium ramosum*, *Escherichia coli* O157:H7, *Klebsiella oxytoca*, *Plesiomonas shigelloides*, *Salmonella enterica*, шигеллы, золотистый стафилококк и *Yersinia enterocolitica*, из числа вирусных возбудителей заболевание может вызывать цитомегаловирус, из паразитов: дизентерийная амёба, *Schistosoma mansoni* и угрица кишечная, однако у людей без нарушений работы иммунной системы неклостридиальные колиты, встречаются редко [27]. Главным этиологическим фактором псевдомембранозного колита и антибиотик-ассоциированной диареи является патологическое разрастание вышеуказанных штаммов микроорганизмов именно на фоне гибели нормальной микрофлоры кишечника, выполняющей защитную функцию в здоровом макроорганизме [4, 27]. Этот факт стоит учитывать для оценки эффективности применения ТФМ не только для лечения *Cl. difficile*-ассоциированных диарей, но и других заболеваний ЖКТ. Состояние выраженной потери нормальной микробиоты кишечника, и разрастание патогенной флоры в отечественной литературе именуется дисбактериозом, а в англоязычной – дисбиозом (*dysbiosis*).

С 1978 г. преимущественно в американских клиниках и институтах происходило накопление знаний об эффективности применения трансплантации фекальной микробиоты в лечебных целях. К 2014 г. число выполненных и документально подтвержденных применений и исследований ТФМ превысило 500. Нужно отметить, что первые небольшие рандомизированные контролируемые исследования начали проводиться только в 2013 г. В том же 2013 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA, USA) признало за донорским фекальным материалом статус нового исследуемого лекарственного средства («investigational new drug»), которое может быть использовано в ситуации, когда псевдомембранозный колит не поддается лечению с помощью антибиотиков. Это, конечно, не облегчало в юридическом плане введение фекальной трансплантации в широкую практику, но этот факт стал очевидным знаком признания и готовности к дальнейшей работе в направлении трансплантации фекальной микробиоты.

Основным механизмом развития дисбиотических инфекций, в частности, *Cl. difficile*-ассоциированной диареи и псевдомембранозного колита заключается в преобладании роста патогенных или условно-патогенных представителей микробной флоры кишечника над нормальной защитной микрофлорой в связи с рядом причин, таких как: нерациональный характер питания, проведения антибактериальной, гормональной или лучевой терапии, наличия хронических заболеваний ЖКТ, измененной иммунобиологической реактивности организма и состояния окружающей среды [28]. Важнейшим фактором риска при развитии дисбиоза является неконтролируемое нерациональное употребление антибиотиков. *Cl. difficile* обладает высокой степенью устойчивости к антибиотикам, и после неправильно проведенной антибиотикотерапии, приведшей к гибели нормальных для кишечника микроорганизмов, клостридия колонизирует освободившиеся биологические ниши, и в результате размножения и высвобождения своих энтеротоксинов вызывает образование бело-жёлтых бляшек, представляющих из себя псевдомембраны на поверхности слизистой оболочки кишечника [26, 22, 23]. Стоит учесть и тот факт, что *Cl. difficile* не очень требовательна к ресурсам и способна обходиться без симбиотического взаимодействия с другими бактериями, хотя механизм такого взаимодействия существует и может ускорять и утяжелять течение диареи, частности, в ассоциации *Bacteroides thetaiotaomicron* [23].

Если патогенез псевдомембранозного колита и других дисбиозов уже известен, то механизмы лечебного эффекта ТФМ продолжают изучаться и до конца не ясны. В статье Карбухина О. Ю. и

соавт. (2017) со ссылкой на статью Чичерина И.Ю.(2013) указывается, что механизм стимуляции роста нормальной микрофлоры у реципиента связан более с действием экзометаболитов вводимой микробиты, а не с простой заменой их на донорские. С этим же связана и стимуляция размножения собственной микрофлоры у реципиента в будущем. В статьях, основанных на результатах работы с экспериментальными животными, роль экзометаболитов подтверждается скоростью ответной лечебной реакции на введение донорской микробиоты, так как экзомикрофлора начинает вырабатывать продукты жизнедеятельности уже сразу после введения в организм больного, а за столь короткое время новая микробиота никак не смогла бы колонизировать кишечник в достаточных для вытеснения патогенных агентов концентрациях. Также необходимо учесть, что в некотором количестве донорские фекалии и вовсе элиминируются при проведении процедуры ТФМ. Из наиболее значимых метаболитов Чичерин И. Ю. выделил: пропионовую кислоту, которая принимает участие в регуляции пролиферации эпителии кишечника, блокирует патогенное действие на слизистые, поддерживает энерго- и ионную регуляцию в кишечнике, а также бутираты субстраты липогенеза и β -аланин, являющиеся регуляторами моторики кишечника (субстраты ГАМК и глутамата) [4, 6].

Методика выполнения процедуры трансплантации фекальной микробиоты

К получению донорского фекального материала статуса нового исследуемого лекарства в 2013 г. были разработаны методические рекомендации по подбору доноров, стандартизирована процедура проведения фекальной пересадки, технологии криоконсервации и хранения донорского материала [7]. Выбор донора – это первый и наиболее трудозатратный этап при назначении ТФМ. Процедура отбора доноров состоит в анкетировании, физикальном исследовании и, конечно, лабораторном анализе состояния здоровья обследуемого и взятого у него материала фекалий. Международные рекомендации «International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice» от 2019 г., в целях отсева неподходящих доноров без лишнего расхода на дальнейшее обследование, советует вначале проводить анкетирование потенциальных доноров. Рекомендуются доноры в возрасте от 18 до 50 лет, но с исключениями для здоровых членов семьи реципиента не старше 60 лет, с индексом массы тела не более 30 кг/м². Анкеты состоят из трёх блоков: первый блок – выявление инфекционных заболеваний на момент анкетирования либо в анамнезе, а также факторов риска их развития. Второй блок включает в себя вопросы по выявлению нарушений/заболеваний, сопровождающихся изменением состава кишечной микробиоты, третий – по приему препаратов, которые могут повлиять на состав микробиоты кишечника. Помимо выявления анкетированием проблем со здоровьем из ранее описанных блоков, не рекомендуются в этом качестве доноры принимающие наркотические вещества и алкоголь в больших количествах, часто вступающие в сомнительные незащищенные половые связи, доноры с трансплантацией органов и тканей в анамнезе и недавно прошедшие стационарное лечение, были недавно вакцинированы или принимали гормональные и антибактериальные препараты [8]. После анкетирования и физикального обследования, призванного исключить доноров с незамеченной ими объективных признаков разной патологии, происходит этап лабораторного обследования пациента и его фекалий. Возможных доноров обследуют на сифилис, вирусы гепатитов А, В, С, Е, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) 1-го и 2-го типа, цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барра, Т-лимфотропного вируса человека, возбудителей амёбиаза, а также необходимо сдать общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи для выявления скрытой воспалительной, гематологической или урогенитальной патологии [15]. Материал от донора обследуют с целью выявления в них патогенных бактерий, которые могут лишь усилить имеющуюся проблему у реципиента. Прежде всего донорский материал обследуют на наличие токсинов А и В *Cl. difficile*, на наличие бактерий семейств *Shigella*, *Salmonella*, высокопатогенных *E. Coli O157*, *Yersinia*, *Staphylococcaceae*, *Campylobacter*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Candida albicans*, на наличие ротавирусов, яйца глист и лямблий, выполняют копрограмму и исследование кала на скрытую кровь. Выявленное в фекалиях или при общеклиническом исследовании носительство *Helicobacter pylori* также является причиной для отвода от донорства [4, 8]. Для проведения исследования на выявление выше указанных микроорганизмов рекомендуется использовать общие методы обследования (бактериоскопический, бактериологический, серологический метод, ПЦР) в соответствии с отдельными национальными стандартами. Тестируются доноры регулярно один раз в 8-12 недель, или не позднее, чем за 1-2 недели перед сдачей материала [15].

Пересадку фекальной микробиоты производят по двум методикам: пересадка свежесобранного или замороженного материала. Первый способ достаточно неудобен ввиду необходимости быстрого его использования и тяжести сохранения донорского биоматериала. Свежую фекальную массу вводят реципиенту не дольше, чем через 6 часов после его сбора. Сам сбор происходит в одноразовые контейнеры, в том же месте, где будет происходить его обработка. При

использовании метода заморозки (криоконсервации) приготовление материала проводится в несколько этапов: разведение его в физиологическом растворе, тщательное перемешивание, фильтрация от твердых частиц через металлическое сито, добавление глицерина и замораживание при -80°C . Сроки хранения криоконсерванта микробиоты от 6 месяцев до 2 лет, но рекомендуется его использование в течении года от сбора. В день проведения ТФМ фекальная суспензия размораживается на водяной бане при температуре $+37^{\circ}\text{C}$ и вводится не позднее 6 часов от начала разморозки [2, 8].

Способы введения материала разнообразны и включают как введение через верхние, так и через нижние отделы желудочно-кишечного тракта. Через верхние отделы фекальный материал вводят с помощью эзофагогастродуоденоскопии или назогастрального зонда. Минимальное количество донорского материала для введения через верхние отделы ЖКТ составляет 12,5 г фекалий, что соответствует примерно 30-60 мл суспензии. Но стоит отметить, что такое введение при ТФМ не является техникой выбора и сочетается с высокой вероятностью и частотой нежелательных явлений [2, 8, 32]. Наиболее современным пероральным способом является прием капсул, содержащих лиофилизат донорских фекалий. Прием капсул очень удобен и позволяет не только эффективно осуществлять ТФМ, но и преодолевать психологический дискомфорт, который пациент испытывает при самой процедуре или даже просто при её назначении лечащим врачом. Капсулы имеют и ряд недостатков, среди которых необходимость хранить их при низких (-20°C) температурах, высокое количество на один приём и дороговизна [10, 25]. Через нижние отделы ЖКТ фекальную суспензию можно ввести с помощью клизмы или при колоноскопии. Клизмы применяются преимущественно в педиатрической практике, их эффективность ниже, чем от подсадки при колоноскопии, но сама процедура менее инвазивна и неприятна для пациентов [16]. Колоноскопия считается наиболее результативным методом фекальной трансплантации, ведь при её проведении донорский материал может быть введен в любой отдел ободочной кишки, а дозировать количество вводимой фекальной суспензии можно прямо по ходу процедуры. При проведении ТФМ через нижние пути возможно введение гораздо большего количества материала, нежели во время ТФМ через верхние отделы. Рекомендуемый, наиболее безопасный при введении при колоноскопии или через клизму объём как минимум 25-30 г фекалий или 120-150 мл фекальной суспензии, но он может быть увеличен до максимального уровня в 500 мл при имеющихся показаниях [8, 16, 32].

Оценка эффективности трансплантации фекальной микробиоты

Основное показание для проведения трансплантации фекальной микробиоты является *C. difficile*-ассоциированная инфекция и, в частности, псевдомембранозный колит. В 2016 г. прошла Европейская согласительная конференция, посвященная правомерности использования ТФМ [15]. Несмотря на то, что в те годы ещё не было обширных рандомизированных контролируемых исследований с высокой степенью доказательности, и наибольшую часть докладов представляли собой более многочисленные небольшие исследования с умеренной степенью доказательности, опирающиеся на клинический материал, не менее 80% экспертов на конференции признали рекомендации по применению фекальной трансплантации для лечения *C. difficile*-ассоциированных инфекций как «заслуживающие доверия» [2]. Первое масштабное исследование ТФМ было проведено Aas J. и соавт. в 2003 г.. На 18 пациентах была показана 90 % эффективность исследуемого в случае антибиотикорезистентной клостридиальной инфекции [9]. Одной из наиболее известных работ в области изучения фекальной пересадки является исследование, проведенное Van Nood E. и соавт. (2013), которое рассматривало лечение 43 пациентов с псевдомембранозным колитом. Пациентов поделили на три группы: в первой проводился ТФМ через назогастральный зонд, во второй группе пациентам был назначен курс ванкомицина на курс в 2 недели, а в третьей также назначали ванкомицин предварительно выполнив промывание кишечника. В результате в первой группе пациентов эффективность лечения за 3 месяца достигла 81%, во второй 31%, а в третьей лишь 23%, что помогло досрочно закончить исследование и убедительно показать пользу трансплантации фекальной микробиоты, даже на фоне антибиотикотерапии [35]. В Европе одним из наиболее свежих и массивных исследований является опыт, который провели в Дании Hvas C.L. и соавт. (2019). Авторы проанализировали результаты 64 пациентов с *C. difficile*-ассоциированной диареей в рандомизированных группах получавших ТФМ, 10-дневный курс ванкомицина, и 10-дневный курс фидаксомицина. В итоге клиническое разрешение наблюдалось у 22 пациентов, получавших ТФМ (92%), 10 пациентов, получавших фидаксомицин (42%), и 3 пациентов, получавших ванкомицин (19%), но было отмечено 1 серьезное нежелательное явление, которое могло быть связано с ТФМ [20]. В масштабном метаанализе Quraishi M.N и соавт. (2017) проведенном в Бирмингемском университете на основе 37 независимых исследований была выявлена большая

эффективность ТФМ невелика, чем у терапии антибиотиками (ванкомицином) при *Cl. difficile*-ассоциированной инфекции [29]. В результате представленных данных и при анализе накопленного материала следует, что трансплантация фекальной микробиоты однозначно показала свою высокую надёжность при *Cl. difficile*-ассоциированных диареях в сравнении с традиционной терапией ванкомицином, и даже в сравнении с новыми антибиотиками, как фидаксомин. Иными словами, ТФМ может однозначно быть рекомендована для лечения *Cl. difficile*-ассоциированных диарей вне зависимости от степени тяжести процесса. Но вновь обратим внимание, что до сих пор исследований с большими выборками пациентов и проводившихся в течении времени, достаточного для оценки отдалённых нежелательных реакций не было. Основным материалом для оценки представляются небольшие исследования умеренной степени доказательности.

Что касается лечения методом фекальной трансплантации заболеваний не связанных напрямую с *Cl. difficile*, то на сегодняшний день имеются разработки и в этой области. Хорошие результаты были получены при исследованиях эффективности ТФМ при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона [2, 17, 31]. Но также имеются статьи, говорящие, что облегчение при этих заболеваниях наступает у пациентов, имеющих сопутствующий клостридиальный и неклостридиальный дисбиоз [34]. При синдроме раздраженного кишечника фекальная пересадка показала разные результаты, от высоких 60% при купировании симптомов СРК [4], до сомнительных 33% эффективных случаев лечения [39]. Такая разнокалиберность в итогах исследований может быть объяснена, как и в случае с воспалительными заболеваниями кишечника, наличием или отсутствием дисбиотических изменений в организме больного синдромом раздраженного кишечника. Интересные результаты были показаны в исследовании Вајај J.S. и соавт. (2019) проводившемся по поводу применения ТФМ у больных циррозом печени. В результатах не было выявлено значительной эффективности в замедлении процесса склерозирования печени и облегчения клинической симптоматики связанной с абдоминальными и системными проявлениями цирроза, за исключением группы пациентов с диагностированным дисбиозом, в которых фекальная трансплантация показала надежную отдачу в купировании страданий желудочно-кишечного тракта, и за исключением факта значительного улучшения когнитивных функций у больных за 20-й день после терапии ТФМ [12]. Высокую эффективность трансплантации фекальной микробиоты показала и в лечении метаболического синдрома [4, 24]. Хороший ответ фекальная трансплантация показала в исследованиях, проводившихся у пациентов с рассеянным склерозом, болезнью Паркинсона и детским аутизмом – результатами становилось нормализация стула у исследуемых больных, а также заметное улучшение неврологического статуса, а также когнитивных и познавательных функций [11, 14, 18, 36]. Небольшие исследования проводились и по поводу терапии абдоминальной симптоматики при системных заболеваниях соединительной ткани, например, при системной склеродермии. В результате была выявлена высокая эффективность в плане уменьшения вздутия живота, диареи и/или недержания кала практически у всех исследуемых больных (85%) [19]. Метод ТФМ имеет опыт применения и для купирования осложнений при состояниях иммунодефицита, в частности, при ВИЧ-инфекции. В работе С.Р. Kelly и соавт. (2014) по изучению применения ТФМ у иммунодефицитных больных эффективность однократной пересадки фекальных масс составила 78%. После проведения повторной процедуры она достигла 89%, а в статье Serrano-Villar S. и соавт. (2021) у 53% исследуемых была отмечена стабилизация состояния, снижение болей в области живота и нормализация стула [21, 30]. Не обошла стороной фекальная трансплантация и главную медицинскую проблему современного мира – пандемию COVID-19. Небольшая работа была по этой теме была проведена в Польше Biliński J. и соавт. (2022). В исследовании участвовали двое пациентов мужчин 80 и 19 лет с *Cl. difficile*-ассоциированной диареей на фоне инфицирования SARS-CoV-2. Этим пациентам была проведена ТФМ, и в обоих случаях исходом было редуцирование абдоминальной симптоматики в сроки до двух дней, а также было отмечено облегчение в течении COVID-19 у обоих больных, при сохранении антигенов в анализах пациентов. В выводе авторы заключили, что трансплантация фекальной микробиоты является безопасным и эффективным методом лечения рецидивирующей *Cl. difficile*-ассоциированной диареей у пациентов с сопутствующим COVID-19 и, возможно, что применение фекальной трансплантации может снизить тяжесть течения новой коронавирусной инфекции [13].

Применение трансплантации фекальной микробиоты в Российской Федерации

Исследования в области применения и действенности ТФМ активно развиваются за рубежом, но в России это направление в лечении больных, можно сказать, только в стадии зарождения. Наиболее интенсивные разработки, связанными с фекальной трансплантацией занимается Центр новых медицинских технологий в Новосибирске, ФНКЦ ФМБА РФ в Москве. Также в последнее время

изучение трансплантации фекальной микробиоты происходит в Казанском государственном медицинском университете и на базе Республиканской клинической больницы МЗ Республики Татарстан, но в остальных регионах России изучению ТФМ уделяется мало внимания. Интересное исследование было проведено Шербаковым П.Л. и соавт. (2019) на базе эндоскопического отделения ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» ФМБА РФ. В его результатах было показано, что у всех исследуемых пациентов с антибиотико-ассоциированным *Сl. difficile*-колитом после однократной процедуры наступали ремиссия и восстановление нормальной микрофлоры. Больным с воспалительными заболеваниями кишечника на фоне базовой терапии проводилось от 1 до 2 процедур (в зависимости от степени выраженности процесса) с положительными результатами (наступление ремиссии, возможность снижения доз принимаемых препаратов) у всех больных, эффективность эндоскопического перорального метода проведения трансплантации оказалась выше по сравнению с таковой при ректальном введении или использовании лиофилизированного материала в капсулах [7]. В исследовании Карпухина О. Ю. и соавт. (2018 г.) проведенного в Казани авторы пришли к выводу, что фекальную трансплантацию можно рассматривать в качестве перспективного метода лечения пациентов колопроктологического профиля при связи патологического процесса с нарушением кишечного биоценоза. Также авторский коллектив заключил, что обнадеживающие результаты их пилотного исследования — стимул к дальнейшему изучению метода ТФМ с целью расширения показаний к клиническому применению с отработкой критериев оценки эффективности [3]. В работе Васильева А. Н. и соавт. (2015) помимо подтверждения тезиса о высокой продуктивности трансплантации фекальной микробиоты при дисбиотических заболеваниях, уделяется внимание этическому и правовому аспектам применения трансплантации фекальной микробиоты. Авторский коллектив достаточно убедительно отстаивает и аргументирует неправильность предубеждений к материалам, используемым при ТФМ — донорским фекалиям человека, а также отмечает, что в вопросе оценки безопасности и действенности фекальной трансплантации ключевая роль уполномоченных органов в сфере регулирования обращения лекарственных препаратов должна быть особенно взвешенной и адекватной передовым достижениям медицины, так как соблюдение и защита интересов пациента здесь проявляются достаточно явно [1].

Заключение

Трансплантация фекальной микробиоты показала свою эффективность в лечении пациентов с разными проявлениями дисбиотических состояний, что наблюдалось в большинстве исследований, посвященных этой теме. Также стоит отметить, что выходят статьи, посвященные не только применению ТФМ при дисбактериозе, но также активно развивается направление применения описанной нами методикой для лечения или купирования других заболеваний ЖКТ, а также неврологических, психических и других соматических патологий. Вышеуказанные факты говорят о том, что фекальная трансплантация несомненно является перспективным и инновационным методом, а также что частота и область его применения несомненно будут расти.

Трансплантация фекальной микробиоты является интересным и развивающимся направлением в иностранной медицине, а в нашей стране этому виду терапии пока не придают большого значения, и методика ТФМ в России развивается, гораздо медленнее, чем в остальном мире. Помимо проблем присущих и зарубежной медицине, занимающейся фекальной пересадкой, среди которых проблема безопасности и вероятности наличия долгосрочных последствий применения данного метода, в нашей стране особенно актуальны вопросы об этическом неприятии, а также правового и экономического регулирования процедуры пересадки фекальной микрофлоры.

Литература (references)

1. Васильев А.Н., Горячев Д.В., Гавришина Е.В. и др. Трансплантация фекальной микробиоты: возможные терапевтические подходы и вопросы правового регулирования // Биопрепараты. – 2015. – Т.2. – С. 15-23. [Vasil'ev A.N., Goryachev D.V., Gavrishina E.V. i dr. *Biopreparaty*. Biopreparations. – 2015. – V.2. – P. 15-23. (in Russian)]
2. Евдокимова Н.В., Черненкокая Т.В. Трансплантация фекальной микробиоты: прошлое, настоящее и будущее // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2019. – Т.8, №2. – С. 160-165. [Evdokimova N.V., Chernen'kaya T.V. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo Neotlozhnaya medicinskaya pomoshch'*. Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care. – 2019. – V.8, N2. – P. 160-165. (in Russian)]

3. Карпухин О.Ю., Зиганшин М.И., Хасанов Э.Р., Бикбов Б.Ш. Трансплантация фекальной микробиоты: результаты пилотного исследования // Практическая медицина. – 2018. – Т.16, №7 (часть 2). – С. 35-39. [Karpuhin O.Yu., Ziganshin M.I., Hasanov E.R., Bikbov B.Sh. *Prakticheskaya medicina*. Practical medicine. – 2018. – V.16, N7 (chapter 2). – P. 35-39. (in Russian)]
4. Карпухин О.Ю., Хасанов Э.Р., Бикбов Б.Ш. Трансплантация фекальной микробиоты в современной клинической практике // Практическая медицина. – 2017. – Т.6, №17. – С. 7-12. [Karpuhin O.Yu., Hasanov E.R., Bikbov B.Sh. *Prakticheskaya medicina*. Practical medicine. – 2017. – V.6, N17. – P. 7-12. (in Russian)]
5. Топчий Т.Б., Минушкин О.Н., Скибина Ю.С., Евсиков А.Е. Синдром избыточного бактериального роста в клинической практике // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – Т.139, №3. – С. 71-80. [Topchii T.B., Minushkin O.N., Skibina Yu.S., Evsikov A.E. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. Experimental and Clinical Gastroenterology. – 2017. – V.139, N3. – P. 71-80. (in Russian)]
6. Чичерин И.Ю., Погорельский И.П., Лундовских И.А и др. Трансплантация фекальной микробиоты // Журнал инфектологии. – 2013. – Т.5, №2. – С. 82-88. [Chicherin I.Yu., Pogorel'skij I.P., Lundovskih I.A. i dr. *Zhurnal infektologii*. Journal of Infectology – 2013. – V.5, N2. – P. 82-88. (in Russian)]
7. Щербakov П.Л., Белова Н.Д., Генерозов Э.В. и др. Применение фекальной трансплантации в лечении заболеваний пищеварительного тракта (первый клинический опыт) // «Доктор.Ру» Гастроэнтерология. – 2019. – №3(158). – С. 40-46. [Shcherbakov P.L., Belova N.D., Generezov E.V. i dr. *Doktor.Ru Gastroenterologiya*. Doctor.Ru Gastroenterology. – 2019. – N3 (158). – P. 40-46. (in Russian)]
8. Якупова А.А., Абдулхаков С.Р., Сафин А.Г. и др. Трансплантация фекальной микробиоты: критерии выбора донора, подготовки и хранения биоматериала (обзор современных рекомендаций) // Терапевтический архив. – 2021. – Т.93, №2. – С. 215-221. [Yakupova A.A., Abdulhakov S.R., Safin A.G. i dr. *Terapevticheskij arhiv*. Therapeutic archive. – 2021. – V.93, N2. – P. 215-221. (in Russian)]
9. Aas J., Gessert C., Bakken J. Recurrent Clostridium difficile colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube // Clinical Infectious Diseases. – 2003. – V.36, N5. – P. 580-585.
10. Allegretti J.R, Kassam Z, Mullish B.H. et al. Effects of Fecal Microbiota Transplantation With Oral Capsules in Obese Patients // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2020. – V.18, N4. – P. 855-863.
11. Ananthaswamy A. Faecal transplant eases symptoms of Parkinson's disease // New Science. – 2011. – N209. – P. 8-9.
12. Bajaj J.S., Fagan A., Gavis E.A. et al. Long-term Outcomes of Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Cirrhosis // Gastroenterology. – 2019. – V.156, N6. – P. 1921-1923.
13. Biliński J., Winter K., Jasiński M. et al. Rapid resolution of COVID-19 after faecal microbiota transplantation // Gut. – 2022. – V.71. – P. 230-232.
14. Borody T.J., Leis S.M., Campbell J. et al. Fecal microbiota transplantation (FMT) in multiple sclerosis (MS) // The American journal of Gastroenterology. – 2011. – N106. – P. 352.
15. Cammarota G., Ianiro G., Tilg H., et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice // Gut. – 2017. – V.66, N4. – P. 569-580.
16. Cammarota G., Masucci L., Ianiro G., et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent Clostridium difficile infection // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. – 2015. – V.41, N9. – P. 835-843.
17. Colman R.J., Rubin D.T. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis // Journal of Crohn's and Colitis. – 2014. – N8(12). – P. 69-81.
18. Finegold S.M., Finegold S.M., Molitoris D. et al. Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism // Clinical Infectious Diseases. – 2002. – N35. – P. 6-16.
19. Fretheim H., Chung B.K., Didriksen H. et al. Fecal microbiota transplantation in systemic sclerosis: A double-blind, placebo-controlled randomized pilot trial // Public Library of Science ONE. – 2020. – V.15, N5. – P. 1-14.
20. Hvas C.L., Jørgensen S.M.D., Jørgensen S.P. et al. Fecal Microbiota Transplantation Is Superior to Fidaxomicin for Treatment of Recurrent Clostridium difficile Infection // Gastroenterology. — 2019. – V.156,N5. – P. 1324-1332.
21. Kelly C.R., Ihunnah C., Fischer M. et al. Fecal microbiota transplant for treatment of Clostridium difficile infection in immunocompromised patients // The American Journal of Gastroenterology. – 2014. – V.109, N7. – P. 1065-1071.
22. Khoruts A., Sadowsky M.J. Understanding the mechanisms of faecal microbiota transplantation // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. – 2016. – V.13, N9. – P. 508-516.
23. Lyerly D.M., Krivan H.C., Wilkins T.D. Clostridium difficile: its disease and toxins // Clinical Microbiology Reviews. – 1988. – V.1, N1. – P. 1-8.
24. Mocanu, V., Zhang, Z., Deehan, E.C. et al. Fecal microbial transplantation and fiber supplementation in patients with severe obesity and metabolic syndrome: a randomized double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. // Nature Medicine. – 2021. – V.27. – P. 1272-1279.
25. OpenBiome Quality Metrics. // OpenBiome. 12.02.2019. URL:<https://static1.squarespace.com/static/50e0c29ae4b0a05702af7e6a/t/603475653fe6294426c42456/1614050661353/Quality+Metrics.pdf>

26. Paullini Ch.F. Heilsame Dreck-Apotheke: wie Nemlich mit Koth und Urin die Meisten Krankheiten und Schaden Glucklich Geheilet Worden, V.2: Von dem Nutzen des Geisselns in Medizinischer und Physischer Beziehung. – Franckfurt am Mayn: Knoche, 1696. – 608 p.
27. Pereira G.Q., Gomes L.A., Santos I.S. et al. Fecal microbiota transplantation in puppies with canine parvovirus infection // *Journal of Veterinary Internal Medicine*. – 2018. – V.32. – P. 707-711.
28. Priya D. Farooq, Nathalie H. Urrunaga, Derek M. Tang, Erik C. von Rosenvinge. Pseudomembranous Colitis: // *Disease-a-month*. – 2015. – V.61, N5. – P. 181-206.
29. Quraishi M.N., Widlak M., Bhala N. et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2017. – V.46, N5. – P. 479-493.
30. Serrano-Villar S., Talavera-Rodríguez A., Gosalbes M.J. et al. Fecal microbiota transplantation in HIV: A pilot placebo-controlled study // *Nature Communications*. – 2021. – V.12, N1. – P. 1126-1139.
31. Shankar V., Hamilton M.J., Khoruts A. et al. Species and genus level resolution analysis of gut microbiota in *Clostridium difficile* patients following fecal microbiota transplantation // *Microbiome*. – 2014. – N2. – P. 1-13.
32. Shi Y, Dong Y, Huang W, et al. Fecal Microbiota Transplantation for Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Public Library of Science ONE*. – 2016. – V.11, N6. – P. 1-18.
33. Smits L.P., Bouter K. E., de Vos W. M. et al. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation // *Gastroenterology*. – 2013. – V. 145, N5. – P. 946-953.
34. Sokol H., Landman C., Seksik Ph., et al. Fecal microbiota transplantation to maintain remission in Crohn's disease: a pilot randomized controlled study // *Microbiome*. – 2020. – N8(1). – P. 1-12.
35. Van Nood E., Vriee A., Nieuwdorp M. et al Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile* // *New England Journal of Medicine*. – 2013. – N368. – P. 407-415.
36. Vendrik K.E.W., Ooijevaar R.E., de Jong P.R.C. et al. Fecal Microbiota Transplantation in Neurological Disorders // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2020. – V.10, N98. – P. 1-33.
37. Unschuld P.U. *Medicine in China: A History of Pharmaceutics*. – Los Angeles: University of California Press, 1986. – 464 p.
38. Wilson K.H. The microecology of *Clostridium difficile* // *Clinical Infectious Diseases*. – 1993. – V.16, N4. – P. 214-218.
39. Xu Dabo, Vincent L. Ch., A Steiner C. A. et al. Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2019. – V. 114, N7. – P. 1043-1050.
40. Zhang F., Luo W., Shi Y. et al. Should we standardize the 1700-year-old fecal microbiota transplantation? // *The American journal of Gastroenterology*. – 2012. – N107. – P. 1731-1755.

Информация об авторах

Волк Татьяна Геннадьевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: volk161216@yandex.ru

Савин Михаил Владимирович – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: weregisttt@gmail.com

Томилинова Полина Андреевна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: polinatomilina2007@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.314-089.23

3.1.6 Стоматология

DOI: 10.37903/vsgma.2022.2.20

EDN: RRURXR

ОБЗОР ФИЗИКО-МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ОРТОДОНТИЧЕСКИХ ДУГ

© Бойкова Е.И., Валюхова А.А.

*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 2**Резюме***Цель.** Провести анализ физико-механических свойств ортодонтических дуг.**Методика.** Анализ, систематизация и обобщение представленной темы.**Результаты.** На основании литературных данных проведен анализ физико-механических свойств ортодонтических дуг, их формы и возможности применения в ортодонтической практике по мнению различных авторов. Предоставлена краткая историческая справка о разработке сплавов, применяемых в ортодонтии, изучен состав ортодонтических дуг. Проведена характеристика сплавов дуг, используемых в ортодонтической практике. На основании данных различных публикаций проведен обзор основных свойств ортодонтических дуг и даны рекомендации по использованию последних в практике врача-ортодонта.**Заключение.** Обсуждая свойства ортодонтических дуг, приведено определение термина «гистерезис», его краткая характеристика и значение для практической деятельности. Кроме того, изучены различные формы поперечного сечения ортодонтических дуг и соответствующие им свойства, возможности и варианты их применения на разных этапах ортодонтической коррекции.**Ключевые слова:** ортодонтия, ортодонтическая дуга, сплав, гистерезис, брекет-система, идеальная начальная дуга

OVERVIEW OF THE PHYSICAL AND MECHANICAL PROPERTIES OF ORTHODONTIC ARCHWIRES

Boikova E.I., Valyukhova A.A.

*Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia**Abstract***Objective.** To analyze the physical and mechanical properties of orthodontic arches.**Methods.** Analysis, systematization and generalization of the presented topic.**Results.** Based on the literature data, the analysis of the physico-mechanical properties of orthodontic arches, their shape and the possibility of application in orthodontic practice according to various authors was carried out. A brief historical background on the development of alloys used in orthodontics is provided, the composition of orthodontic arches is studied. The characteristic of arc alloys used in orthodontic practice is carried out. Based on the data of various publications, an overview of the main properties of orthodontic arches is carried out and recommendations are given on the use of the latter in the practice of an orthodontist.**Conclusions.** Discussing the properties of orthodontic arches, the definition of the term "hysteresis", its brief description and significance for practical activity are given. In addition, various cross-sectional shapes of orthodontic arches and their corresponding properties, possibilities and options for their application at different stages of orthodontic correction have been studied.**Keywords:** orthodontics, orthodontic arc, alloy, hysteresis, bracket system, ideal initial arc**Введение**

Ортодонтические дуги используются в качестве основного средства приложения силы для перемещения зубов при лечении пациентов с применением брекет-системы, и должны вызывать небольшие и постоянно действующие силы, в идеальном варианте достигая лёгких непрерывных

сил воздействия [10]. Ортодонтическое лечение может быть разбито на фазы, первая из которых заключается в начальном выравнивании и нивелировании зубов, где происходит в основном деротация зубов [11]. «Идеальная начальная дуга» должна обладать низкой жесткостью для обеспечения небольших сил после активации, широким рабочим диапазоном, способностью оказывать силу в течение длительного времени и противостоять постоянной деформации, а также легко вставляться в пазы брекетов при скученности зубов и быть доступной [10]. После первоначального выравнивания на последующих этапах ортодонтического лечения используются более сильные дуги для достижения более точных и сложных движений.

Цель исследования – провести анализ физико-механических свойств ортодонтических дуг.

Характеристика сплавов ортодонтических дуг

В настоящее время самыми популярными дугами для первой фазы лечения являются дуги из никель-титанового (NiTi) сплава [6].

Никель-титан был впервые применён в ортодонтии в 1970-х годах Андреасеном (Andreasen) и с того времени остаётся самым используемым на этапе начального выравнивания и нивелирования [12]. Первоначальный эквиатомный сплав никеля и титана имел более низкий модуль упругости и больший упругий возврат по сравнению с дугами из нержавеющей стали [12], свойства таких дуг обусловлены особыми фазовыми преобразованиями, характерными для данного сплава. Двумя вариантами фазового состояния сплава являются: мартенсит, стабильный при низких температурах и высокой нагрузке, и аустенит, стабильный при высокой температуре и низкой нагрузке [6, 11, 13]. Обратимый переход между этими двумя фазовыми состояниями придаёт сплавам NiTi свойства сверхупругости и памяти формы [12, 15]. Первоначальный сплав, предложенный Андреасеном, был назван «Nitinol» и действительно обладал более низким модулем упругости и меньшей жесткостью по сравнению с нержавеющей сталью; в то же время он не обладал свойствами сверхупругости или памяти формы. Бёрстоун (Burstone) (1985) и Миура (Miura) (1986) выпустили новые никель-титановые сплавы, китайские NiTi и Sentalloy, которые демонстрировали истинную сверхупругость.

В 1980 г. был сделан следующий шаг после нержавеющей стали и никель-титана – разработан сплав титана и молибдена (11% молибдена, 6% циркония, 4% титана) с коэффициентом жесткости металла 0,42 (42% от жесткости стали). «Нашей задачей было разработать ортодонтический сплав, по качествам превосходящий все известные образцы» [7].

Добавление в сплав NiTi меди (Cu) положило начало разработке новых дуг. Новый сплав, CuNiTi, был представлен компанией Ormco (Глендора, Калифорния) в 1991 г.; тогда же был оформлен патент на него. В первоначальном варианте патента, поданном Сачдевой (Sachdeva) в 1991 г., был формально представлен состав CuNiTi. В патенте также было указано, что добавление меди к стандартному сплаву улучшает его физико-механические характеристики. Речь шла как о механических, так и о термических свойствах [9]. Улучшения механических свойств были связаны с уменьшением гистерезиса, заранее определенной силой максимальной загрузки и минимальной разгрузки, а также со снижением усталостного воздействия при циклической загрузке. Улучшенные термические свойства, в основном, были связаны с более точным контролем температуры окончания перехода в аустенитную фазу, таким образом, что дуга характеризовалась истинной памятью формы, что в теории может привести к более эффективному ортодонтическому перемещению зубов.

Обсуждая свойства ортодонтических дуг следует остановиться на определении термина «гистерезис» - разница в силе при «загрузке» и «разгрузке» [6] «Загрузка» часто называется силой активации, а «разгрузка» - силой деактивации; напряжение разгрузки может быть повышено путем увеличения количества меди в сплаве, а также разным соотношением количества никеля и титана относительно друг друга.

Джил (Gil) и Планелль (Planell) сообщили о влиянии добавления меди на сверхупругость и память формы сплава CuNiTi применительно к ортодонтии, определили, что добавление меди уменьшало гистерезис и стабилизировало характеристики сверхупругости в условиях циклической деформации. Применительно к клиническим условиям это означает, что сила, приложенная к зубам при деактивации, при прочих равных условиях будет выше для варианта с медью по сравнению со сплавом NiTi [13].

Со временем проводились эксперименты по изменению соотношения элементов в никель-титановом сплаве. Миязаки (Myazaki) (1989) исследовал температуру начала превращения в мартенсит и обнаружил, что она была постоянной, если медь заменяла никель, и уменьшалась с увеличением замещения медью титана [8]. Некоторые добавки, такие как Au (серебро), Pd

(палладий) и Zr (цирконий), повышают температуру мартенситной фазы, в то время как другие, такие как Fe (железо), Al (алюминий), Co (кобальт), V (ванадий), Mn (марганец) и Cr (хром), снижают ее.

CuNiTi доступен в различных температурных вариантах 27°C, 35°C и 40°C, соответствующих температуре окончания перехода мартенсита в аустенит. Теоретически, данные варианты влияют на количество активного аустенита в сплаве в клинических условиях. Например, можно ожидать, что сплав 27°C будет практически полностью аустенитным в полости рта, в то время как сплав 40°C - более мартенситным при температуре полости рта 37°C. Количество аустенита также будет влиять на уровень силы, таким образом можно ожидать, что вариант 40°C должен прикладывать меньше силы, чем вариант 27°C в клинических условиях. Три варианта сплава NiTi с добавлением меди имеют очень похожие составы: примерно 44% никеля, 51% титана, чуть менее 5% меди и 0,2-0,3% хрома [7].

Широкое распространение в ортодонтической практике нашло применение термоактивных дуг, упругость которых более чем вдвое превосходит упругость стали, сохраняется большой диапазон пластичности и такая же способность к формированию, как у стали [7]. Существуют различные виды терморезистивных дуг:

1) Дуги из супер-эластичного термоактивного никель-титанового сплава. Они легко подвергаются изгибанию при комнатной температуре, могут использоваться на всех этапах лечения. Отличительной особенностью их является то, что температура их трансформации близка к температуре тела, что способствует передаче постоянных слабых сил, которые предотвращают риск резорбции корней зубов во время фазы выравнивания [7].

2) Дуги из титаново-молибденового сплава без содержания никеля: жесткие, но эластичные дуги. Могут использоваться в середине и завершающей стадии ортодонтического лечения.

Помпеи-Рейнольдс (Pompei-Reynolds) и Канавакис (Kanavakis) в 2014 г. провели исследование, чтобы выяснить, существуют ли схожие свойства дуг разных производителей и среди разных партий одного производителя. Авторы обнаружили статистически значимые различия температуры окончания перехода в аустенитную фазу в категориях дуг 27°C и 35°C, и температуры начала перехода в аустенитную фазу в категориях дуг 35°C, а также значительные различия в силовом воздействии между производителями для дуг 27°C размером 0,016", 35°C размером 0,016" и 35°C размером 0,016"×0,022" [4].

Селектор О.Н. и соавторы изучили биомеханику нормализации положения тортоаномалийных премоляров верхней челюсти на круглых ортодонтических дугах [11]. В своих исследованиях авторы пришли к выводам, что продолжительность фазы активного восстановления для исследуемых размеров ортодонтических дуг практически одинакова, однако для граненых дуг с увеличением размеров поперечного сечения увеличивается скорость нормализации положения ротируемого зуба: продолжительность фазы активного восстановления в эксперименте для дуги квадратного сечения 0,016"×0,016" NiTi равна 11 минутам, для дуги прямоугольного сечения 0,016" × 0,022" NiTi – 4 минутам, для дуги круглого сечения 0,016" – 14 минут [6]. Таким образом, можно сделать вывод о разном действии ортодонтических дуг различного сечения и диаметра одного и того же материала изготовления, а также о том факте, что поперечное сечение дуги является важным параметром для использования дуг в ортодонтической практике.

Климова Т.В., Набиев Н.В. предложили использование дуг прямоугольного сечения сразу на первых этапах лечения. Свою методику лечения зубочелюстных аномалий и деформаций авторы выразили в патенте, где описано лечение ортодонтических пациентов на никель-титановых дугах сечения от 0,018×0,018 до 0,021×0,028 и силы ее нагрузки на зубы (от 100 до 300 грамм) в зависимости от выраженности патологии, этапа лечения и достигнутого на этапе лечения результата [5].

Заключение

Несмотря на то, что требования, предъявляемые к ортодонтическим дугам могут отличаться в зависимости от их применения, можно выделить несколько характеристик превосходной дуги [3]. При изгибе на больших участках дуга не должна подвергаться необратимой деформации, следовательно, необходима хорошая способность ее к выпрямлению, что способствует тому, что клиницист может активировать аппаратуру без постоянной деформации, в результате чего достигается лучший контроль за перемещением зубов и, возможно, сокращаются интервалы для коррекции в ходе лечения. «Мягкость» дуги позволит легко входить в паз брекета и в то же время

создавать непрерывные легкие силы в системе. Пластичность дуги дает возможность легко менять изгиб и без разломов формировать сложные конфигурации (например, петли).

Литература (references)

1. Берзиньш Д.В., Робертс В.Е. Изменения фазовых превращений в термоциклированных никель-титановых ортодонтических дугах. – 2010. – Dent Mater, №26, – С. 666-674. [Berzin'sh D.V., Roberts V.E., Izmeneniya fazovykh prevrashchenii v termotsiklirovannykh nikel'-titanovykh ortodonticheskikh dugakh. – 2010. – Dent Mater, №26, – P. 666-674 (in Russian)]
2. Гилберт Д. Термические свойства ортодонтических дуг из сплава меди, никеля и титана – Милуоки, штат Висконсин, 2016. – 37 с. [Gilbert D. Termicheskie svoistva ortodonticheskikh dug iz splava medi, nikelya i titana – Miluoki, shtat Viskonsin, 2016. – 37 p. (in Russian)]
3. Дубинин А.Л. Биомеханический анализ начальной стадии ортодонтического лечения. – Пермь, 2017. – 129 с. [Dubinin A.L. Biomechanicheskij analiz nachal'noj stadii ortodonticheskogo lechenija. – Perm', 2017. – 129 p. (in Russian)]
4. Канавакис Г., Помпей-Рейнольдс Р. Производственные вариации температур перехода и силового воздействия в CuNiTi дуг // Американский журнал ортодонтии. – 2014. – №146, – С. 215. [Kanavakis G., Pompei-Rejnoj'ds R. Proizvodstvennyye variacii temperatur perehoda i silovogo vozdejstvija v CuNiTi dug // Amerikanskij zhurnal ortodontii. – 2014. – N146, – P. 215. (in Russian)]
5. Климова А.Г., Набиев Н.В., Русанова Т.В., Чезаретти Д. Способ ортодонтического лечения зубочелюстно-лицевых аномалий при помощи брекет-системы // Патент РФ на изобретение № WO2020117095A1. Опубликовано 2020. [Klimova A.G., Nabiev N.V., Rusanova T.V., Chezaretti D. Sposob ortodonticheskogo lechenija zubocheľjustno-licevyh anomalij pri pomoshhi breket-sistemy // Patent RF na izobretenie № WO2020117095A1. Opublikovano 2020. (in Russian)]
6. Косырева Т.Ф., Осинцев А.В., Селектор О.Н. Изучение зависимости величины ротационного момента от типоразмера ортодонтических дуг NiTi при тортоаномалии // Российский стоматологический журнал. – 2013. – Т.17, №5. – С. 11-13. [Kosyreva T.F., Osincev A.V., Selektor O.N. Izuchenie zavisimosti velichiny rotacionnogo momenta ot tiporazmera ortodonticheskikh dug NiTi pri tortoanomalii // Rossijskij stomatologicheskij zhurnal. – 2013. – T.17, N5. – P. 11-13. (in Russian)]
7. Майкл Л. Шварц Лекционные материалы по технике прямой дуги. Цефалометрия. Санкт - Петербург, 1997. – 99 с. [Majkl L. Shvarc Lekcionnye materialy po tehnikе prjamoj dugi. Cefalometrija. Sankt - Peterburg, 1997. – 99 p. (in Russian)]
8. Миядзаки Д., Остукка Т., Тамура, Т. Шиота С. Влияние добавления меди на механические свойства сплава Ti-Ni // Материалы Международного Совещания по передовым материалам – 1989. – №9, – С. 65. [Mijadzaki D., Ostuka T., Tamura T., Shiota C. Vlijanie dobavlenija medi na mehanicheskie svojstva splava Ti-Ni // Materialy Mezhdunarodnogo Soveshhanija po peredovym materialam – 1989. – N9, – P. 65. (in Russian)]
9. Миядзаки Д., Сачдева Р.С., Фарзин Н. Ортодонтическая дуга и метод перемещения зубов // Патент США на изобретение № 5.044.947. Опубликовано 1991. [Mijadzaki D., Sachdeva R.C., Farzin N. Ortodonticheskaja duga i metod peremeshhenija zubov // Patent SShA na izobretenie № 5.044.947. Opublikovano 1991. (in Russian)]
10. Проффит Уильям Р. Современная ортодонтия. 5-е изд. – Сент-Луис, Миссури: Мосби, 2013. – 200 с. [Proffit Uil'jam R. Sovremennaja ortodontija. 5-e izd. – Sent-Luis, Missouri: Mosbi, 2013. – 200 p. (in Russian)]
11. Селектор О.Н. Биомеханические основы лечения тортоаномалии постоянных зубов Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, – Москва, 2016. – 106 с. [Selektor O.N. Biomechanicheskie osnovy lechenija tortoanomalii postojannyh zubov Dissertacija na soiskanie uchenoj stepeni kandidata medicinskih nauk, – Moskva, 2016. – 106 p. (in Russian)]
12. Andreasen G.F., Hilleman T.B. An evaluation of 55 cobalt substituted Nitinol wire for use in orthodontics // The journal of the American dental association – 1971. – V.82, N6. – P. 672-673.
13. Aparicio C., Michiardi A., Planell J., Gil F. New oxidation treatment of NiTi shape memory alloys to obtain Nifree surfaces and to improve biocompatibility // J. Biomed. Mater. Res. B: Appl. Biomater. – 2006. – V. 77, N2. – P. 249-256.
14. Brantley W.A., Eliades T. Orthodontic Materials. Scientific and Clinical Aspects // American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics Stuttgart. – 2001. – V.119, N6. – P. 310
15. Burstone C.J., Qin B., Morton J.Y. Chinese NiTi wire: A new orthodontic alloy // American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. – 1985. URL:[https://doi.org/10.1016/0002-9416\(85\)90083-1](https://doi.org/10.1016/0002-9416(85)90083-1)

Информация об авторах

Бойкова Екатерина Игоревна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детской стоматологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ekaterina.boykova@bk.ru

Валюхова Алина Александровна – студентка стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: valyhovaalina@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 615.454.1

3.4.1 Промышленная фармация и технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2022.2.21

EDN: SWVTEH

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОСТОРОННИХ ПРИМЕСЕЙ МЕТОДОМ ВЭЖХ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ СТАБИЛЬНОСТИ ГЕЛЕЙ С ДИПИРИДАМОЛОМ И ЦЕТИРИЗИНОМ**© Магомедова Д.Г.¹, Абдурахманов А.М.¹, Лосенкова С.О.², Огай М.А.¹, Степанова Э.Ф.¹, Нам Н.Л.³, Морозов Ю.А.⁴, Макиева М.С.⁴, Морозова Е.В.⁴, Гаглоева Д.И.⁴, Баркаев Г.С.⁵**¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ, 357532, Россия, Пятигорск, пр. Калинина, 11²Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 7⁴Северо-Осетинский государственный университет имени К.Л. Хетагурова, 362025, РСО-Алания, Владикавказ, ул. Ватутина, 44-46⁵Дагестанский государственный медицинский университет, 367000, Республика Дагестан, Махачкала, пл. им. В.И. Ленина, 1*Резюме*

Цель. Разработка методики определения посторонних примесей методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в ходе исследования стабильности геля с дипиридамолом и геля с цетиризином методом долгосрочных испытаний в реальном времени.

Методика. Разработана методика и определена чистота (допустимое содержание посторонних примесей) геля с дипиридамолом и геля с цетиризином с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии на жидкостном микроколоночном хроматографе марки «Милюхром А-02» в ходе исследования их стабильности в течение 6 месяцев хранения.

Результаты. Разработана и валидирована аналитическая методика определения содержания посторонних примесей методом ВЭЖХ. При анализе геля с цетиризином методом ВЭЖХ по истечении 6 месяцев его хранения в холодном месте (при температуре 3-5°C в условиях холодильника) в стеклянных банках марки МТО, герметично укуренных полиэтиленовыми крышками, ни одна площадь вторичного пика на хроматограмме испытуемого раствора не превысила площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора В (то есть, содержание каждой индивидуальной примеси составило менее 1%), а их сумма оказалась менее площади пика на хроматограмме стандартного раствора В, то есть содержание суммы примесей не превысило 2,0% от декларированного содержания. При анализе геля с дипиридамолом методом ВЭЖХ, хранившегося в аналогичных условиях в течение 6 месяцев, ни одна площадь вторичного пика на хроматограмме испытуемого раствора не превысила площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора В (то есть, содержание каждой индивидуальной примеси составило менее 1%).

Заключение. Разработана и валидирована методика анализа методом ВЭЖХ посторонних примесей в гелях. Полученные результаты исследования содержания посторонних примесей в гелях с дипиридамолом и цетиризином, хранившихся в течение 6 месяцев в стеклянных банках марки медицинское тарное обесцвеченное (МТО) в холодном месте, свидетельствуют о соответствии лекарственных форм (ЛФ) требованиям нормативной документации, а также стабильности разработанных авторами новых лекарственных форм дипиридамола и цетиризина по нормируемому показателю «Чистота» (допустимое содержание посторонних примесей).

Ключевые слова: цетиризин, дипиридамолом, посторонние примеси, хроматограмма, стабильность

DETERMINATION OF FOREIGN IMPURITIES BY THE HPLC METHOD IN THE STUDY OF THE STABILITY OF GELS WITH DIPYRIDAMOLE AND CETIRIZINE

Magomedova D.G.¹, Abdurakhmanov A.M.¹, Losenkova S.O.², Ogai M.A.¹, Stepanova E.F.¹, Nam N.L.³, Morozov Yu.A.⁴, Makieva M.S.⁴, Morozova Or.V.⁴, Gagloeva D.I.⁴, Barkaev G.S.⁵

¹Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute - branch of the Volga State Medical University, 357532, Russia, Pyatigorsk, Kalinin Ave., l. 11

²Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya str., 28

³Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Russia, 117513, Moscow, Ostrovityanova str., 1, p. 7

⁴North Ossetian State University named after K.L. Khetagurov, Russia, 362025, RSO-Alania, Vladikavkaz, Vatutina str., 44-46

⁵Dagestan State Medical University, Russia, 367000, Republic of Dagestan, Makhachkala, Lenina str., 1

Abstract

Objective. Development of a method for determining foreign impurities by high-performance liquid chromatography (HPLC) in the course of studying the stability of a gel with dipyrnidamole and a gel with cetirizine by long-term real-time testing.

Methods. A technique has been developed and the purity (permissible content of foreign impurities) of a gel with dipyrnidamole and a gel with cetirizine has been determined using the method of high-performance liquid chromatography on a liquid microcolumn chromatograph of the Milichrome A-02 brand during the study of their stability for 6 months of storage.

Results. An analytical method for determining the content of foreign impurities by the HPLC method has been developed and validated. When analyzing the gel with cetirizine by the HPLC method after 6 months of its storage in a cold place (at a temperature of 3-5 ° C in a refrigerator) in glass jars of the MTO grade, hermetically sealed with polyethylene lids, not a single area of the secondary peak on the chromatogram of the tested solution exceeded the area of the main peak on the chromatogram of the standard solution B (that is, the content of each individual impurity was less than 1%), and their amount was less than the peak area on the chromatogram of the standard solution B, that is, the content of the amount of impurities did not exceed 2.0% of the declared content. When analyzing a gel with dipyrnidamole by HPLC, stored in similar conditions for 6 months, not a single area of secondary peak on the chromatogram of the tested solution exceeded the area of the main peak on the chromatogram of the standard solution B (that is, the content of each individual impurity was less than 1%).

Conclusion. An analytical method for determining the content of foreign impurities by the HPLC method has been developed and validated. The obtained results of the study of the content of foreign impurities in gels with dipyrnidamole and cetirizine, stored for 6 months in glass jars of the MGD brand in a cold place, indicate the compliance of dosage forms (LF) with the requirements of regulatory documentation, as well as the stability of the new dosage forms of dipyrnidamole and cetirizine developed by the authors according to the standardized indicator "Purity"..

Keywords: cetirizine, dipyrnidamole, foreign impurities, chromatogram, stability

Введение

Термин примесь обозначает нежелательные химические вещества, зафиксированные в фармакопейной статье или появляющиеся в процессе производства лекарственной формы или при «старении». Наличие таких веществ даже в небольших количествах может повлиять на эффективность и безопасность препаратов. Несколько руководств Международной конференции по гармонизации (ICH) регламентируют примеси, присутствующие в новых субстанциях, лекарственных средствах, а также в остаточных растворителях. В соответствии с руководствами ICH по примесям в новых лекарственных средствах примеси, присутствующие в количествах ниже 0,1%, не должны считаться таковыми, за исключением, если для потенциальных примесей не прогнозируется необычайно сильное действие или токсичность. Во всех других случаях примеси должны быть определены как таковые. Если же количество примесей превышает пороговые значения, а данные, которые позволяют подтвердить предложенный уровень спецификации, недоступны, то могут потребоваться исследования для получения таких данных. Несколько

современных статей описывают разработанный подход и методические указания для выделения и идентификации примесей, которые возникают в процессе производства лекарственных средств, а также продуктов распада с использованием масс-спектрометрии, спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР), высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), а также ИК-Фурье спектроскопии (ИК-Фурье) фармацевтических субстанций [7].

Продукты распада – это соединения, полученные вследствие разложения объекта исследования или действующего вещества. Некоторые примеси могут появляться в процессе распада фармацевтической субстанции (ФС) или других взаимодействий при хранении, поэтому для обеспечения безопасности препарата существует потребность в изучении его стабильности [6, 7].

Экзогенные примеси могут возникать в результате воздействия в процессе хранения лекарственного препарата (ЛП) следующих факторов: температура, свет, влажность. Многие термолabile соединения теряют устойчивость под воздействием высоких температур. Учитывая это, следует соблюдать предельную осторожность для предотвращения их распада. Вследствие воздействия прямых солнечных лучей инициируются реакции окисления-восстановления. Поэтому в процессе исследования стабильности при хранении новых ЛФ необходимо определять примеси, которые могут в них образовываться при неправильных условиях хранения, при неверном подборе элементов упаковки и упаковочных материалов. Объем испытаний по изучению стабильности должен охватывать все физические, химические, биологические и микробиологические параметры ЛС (ОФС «Стабильность и сроки годности ЛС» ГФ РФ 14 издания).

Авторами разработаны составы и технологии трансдермальных и буккальных ЛФ, которые нуждаются в исследовании стабильности с целью определения срока годности и выбора рациональной упаковки, в том числе по показателю «Чистота» (содержание посторонних примесей), с использованием современных инструментальных методов анализа [5, 6, 8].

Трансдермальный терапевтический гель на базе цетиризина изготовлен на основе полиэтиленгликолей различной степени полимеризации (ПЭГ 400 и 1500), пропиленгликоля-1,2, поливинилпирролидона среднемoleкулярного. Буккальный гель с дипиридамолом изготовлен с использованием в качестве вспомогательных веществ поливинилпирролидона среднемoleкулярного (ПВП К30) и повидона в качестве уплотнителя [3, 4].

Согласно требованиям Государственной фармакопеи РФ (ГФ) IV издания, при проведении долгосрочных испытаний стабильности для ряда ЛФ (например, для мягких ЛФ, для которых возможны изменения их физико-химического состояния при пониженных температурах) могут потребоваться дополнительные испытания при нижней температуре установленного режима хранения, при этом данное положение ГФ не предусмотрено требованиями Евразийского экономического союза (ЕАЭС) [1].

Методика

Для приготовления испытуемого образца точную навеску образца лекарственной формы, эквивалентную содержанию 0,1 г цетиризина гидрохлорида, количественно переносили в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 70 мл подвижной фазы и помещали на ультразвуковую баню на 15 минут. После чего доводили объем раствора подвижной фазой до метки, перемешивали и фильтровали через бумажный фильтр марки «Синяя лента» (раствор содержит около 0,1 г цетиризина гидрохлорида).

Приготовление стандартных растворов: около 0,01 г (точная навеска) стандартного образца цетиризина гидрохлорида помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, добавляли 70 мл подвижной фазы и встряхивали до полного растворения. Доводили объем раствора до метки, и перемешивали. Образец фильтровали через мембранный фильтр марки ANPEL с диаметром пор 0,45 мкм (раствор А, содержащий 0,1 мг/мл цетиризина). 2 мл раствора А разбавляли подвижной фазой до 100 мл и фильтровали через мембранный фильтр марки ANPEL с диаметром пор 0,45 мкм (раствор В, содержащий 0,002 мг/мл цетиризина, что соответствует содержанию индивидуальной примеси 2%). 1 мл раствора В разбавляли подвижной фазой до 20 мл и фильтровали через мембранный фильтр марки ANPEL с диаметром пор 0,45 мкм (раствор С, содержащий 0,0001 мг/мл цетиризина, что соответствует содержанию индивидуальной примеси 0,1%). По 2 мл испытуемого и стандартных растворов вводили в инжектор хроматографа жидкостного микроколонного марки «Милихром А-02» и проводили анализ в условиях, рекомендованных в нормативной документации [2] и модифицированных для данной лекарственной формы.

Подвижная фаза: Смесь из 0,1% трифторуксусной кислоты и ацетонитрила в объемном соотношении 70:30 (фильтровали через мембранный фильтр марки ANPEL с диаметром пор 0,45 мкм и дегазировали). Неподвижная фаза: хроматографическая колонка ProntoSIL-120-5-C18 AQ #1810 2,0×75 мм, размер частиц сорбента – 5 мкм. Скорость потока: 1,0 мл/мин, температура 25⁰С, детектирование проводили при 230 нм в течение 35 мин. Параллельно снимали хроматограммы подвижной фазы. Сравнивали пики на хроматограмме испытуемого раствора, отличные от пиков подвижной фазы, учитывая пики с площадью больше, чем основной пик на хроматограмме стандартного раствора С.

Определение посторонних примесей в геле с дипиридамолом. Около 0,01 г (точная навеска) лекарственной формы помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, добавляли 70 мл спирта метилового, растворяли навеску образца при перемешивании и доводили объем полученного раствора до метки тем же растворителем (раствор А).

1 мл раствора А помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили объем раствора до метки спиртом метиловым (раствор В). Полученный раствор применялся в качестве раствора сравнения. По 2 мкл испытуемых растворов А и Б вводили в инжектор хроматографа жидкостного микроколочного марки «Милихром А-02» и проводили анализ в условиях, рекомендованных в нормативной документации [2] и модифицированных для данной лекарственной формы.

Подвижная фаза: Около 0,25 г двухосновного фосфата натрия растворяли в 250 мл воды и доводили рН раствора разбавленной (1:1) кислотой фосфорной. Прибавляли 750 мл спирта метилового, перемешивали, фильтровали через мембранный фильтр марки ANPEL с диаметром пор 0,45 мкм и дегазировали (элюент А). Детектирование проводили в изократическом режиме со 100% содержанием элюента А. Неподвижная фаза: хроматографическая колонка ProntoSIL-120-5-C18 AQ #1810 2,0x75 мм, размер частиц сорбента – 5 мкм. Скорость потока: 1,5 мл/мин, температура 25⁰С, детектирование проводили при 288 нм в течение 15 минут.

Предложенные методики анализа были адаптированы для разрабатываемых лекарственных форм цетиризина и дипиридамола, и поэтому требовали обязательного проведения их валидации по таким показателям, как линейность, прецизионность, правильность, специфичность и предел количественного определения в соответствии с работой [2].

Правильность методик оценивали путем последовательного хроматографирования модельных растворов трех различных концентраций (для каждой концентрации анализ проводили трижды). Для определения специфичности методик в инжектор хроматографа вводили 2 мкл подвижной фазы исследуемых растворов цетиризина и 2 мкл спирта метилового (для ЛФ дипиридамола). Для установления прецизионности методик оценивали сходимость результатов (по пику основного вещества) при проведении анализа тем же специалистом, в тех же условиях и на том же оборудовании, но в другой день. Линейность методик регистрировалась путем определения площади пика на хроматограммах растворов с диапазоном концентраций действующих веществ от 80% до 120% от номинального в пробе.

Результаты исследования и их обсуждение

При проведении экспериментальных исследований по определению посторонних примесей в ЛФ с цетиризином получены хроматограммы испытуемого образца (рис. 1) и стандартных растворов А, В, С (рис. 2-4).

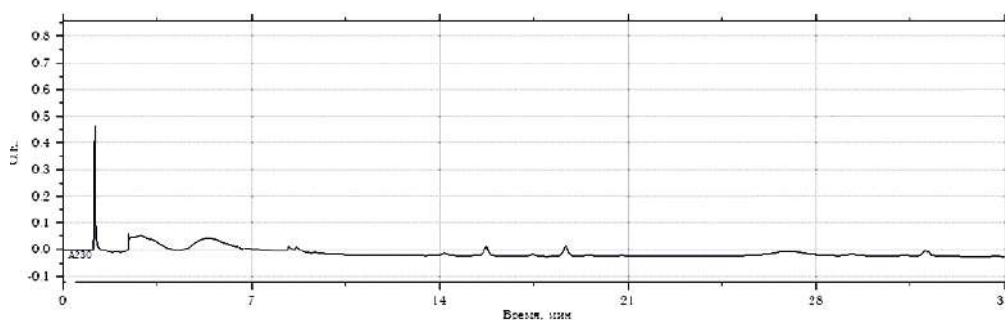


Рис. 1. Хроматограмма испытуемого образца

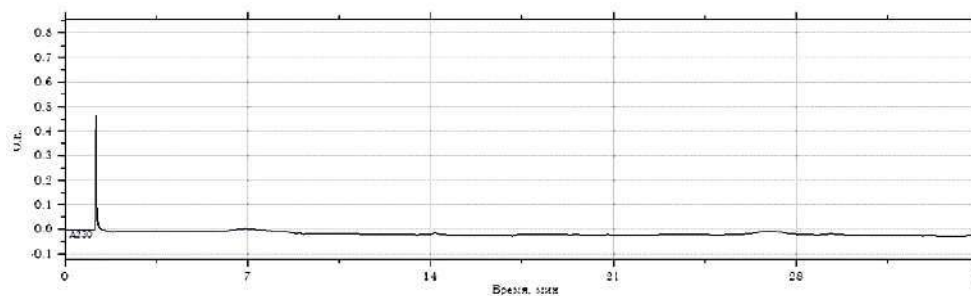


Рис. 2. Хроматограмма стандартного раствора цетиризина А

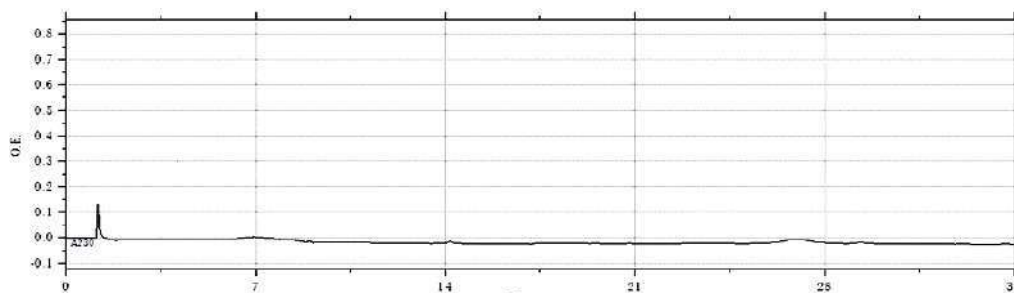


Рис. 3. Хроматограмма стандартного раствора цетиризина В

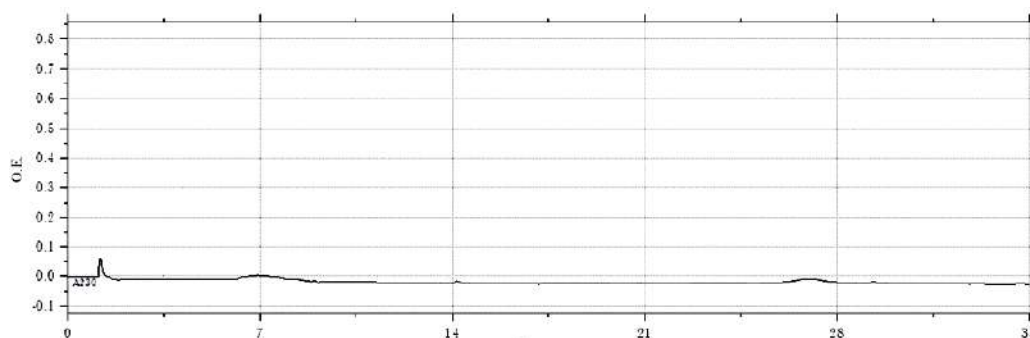


Рис. 4. Хроматограмма стандартного раствора цетиризина С

Как видно из данных, представленных на рисунках 1-4, ни одна площадь вторичного пика на хроматограмме испытуемого раствора не превысила площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора В (т.е. содержание каждой индивидуальной примеси составило менее 1%), а их сумма оказалась менее площади пика на хроматограмме стандартного раствора В, т.е. содержание суммы примесей не превысило 2,0% от декларируемого содержания цетиризина.

Полученные результаты подтверждают пригодность хроматографической системы: эффективность колонки составила 30880 теоретических тарелок (по основному пику) при норме не менее 1000; фактор асимметрии основного пика находится в пределах от 0,8 до 1,5 и составляет 1,14; относительное стандартное отклонение – 1,94 (менее 2). При установлении посторонних примесей в геле с дипиридамолом получены хроматограммы испытуемого раствора дипиридамола А (рис. 5) и раствора сравнения В (рис. 6).

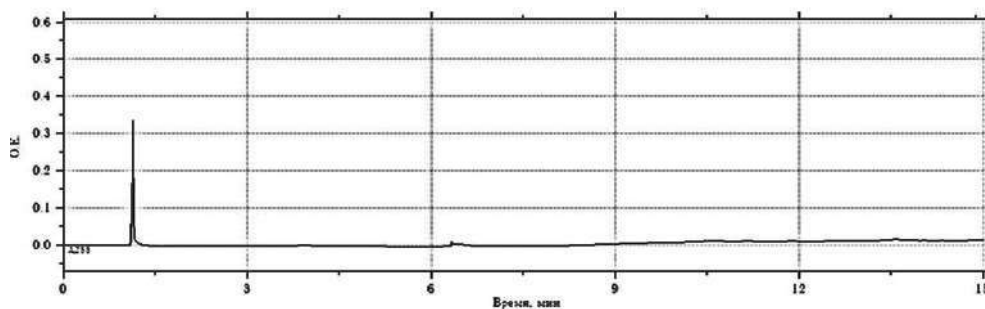


Рис. 5. Хроматограмма испытуемого раствора дипиридамола А

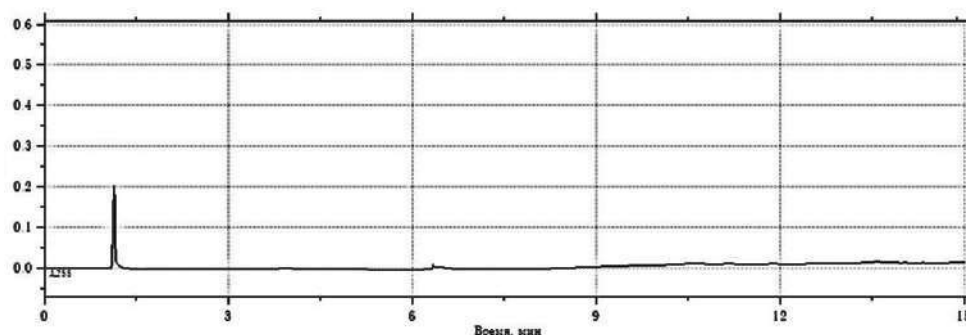


Рис. 6. Хроматограмма испытуемого раствора дипиридамола В (раствор сравнения)

Из представленных на рисунках 5 и 6 данных следует, что сумма площадей всех вторичных пиков, на хроматограмме испытуемого раствора А не превышает площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения В. Все площади вторичных пиков на хроматограмме испытуемого раствора не превышали площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора (т.е. содержание каждой индивидуальной примеси составило менее 1%).

Количество теоретических тарелок, рассчитанное по основному пику, составило 18559 (не менее 1000), фактор асимметрии основного пика – 1,11 (лежит в пределах от 0,8 до 1,5), относительное стандартное отклонение – 1,98 (менее 2); полученные результаты подтверждают пригодность хроматографической системы. Результаты изучения правильности предложенных методик приведены в таблице 1 (для ЛФ цетиризина) и таблице 2 (для ЛФ дипиридамола).

Таблица 1. Правильность методики определения примесей в геле цетиризина

Задано, %	Введено, %	Найдено, %	Отклик от заданного, X%	Метрологические характеристики
50	0,05	0,0507	101,54	X _{ср.} = 100,09 SD = 2,06 RSD = 1,94
50	0,05	0,0498	99,68	
50	0,05	0,0518	103,5	
100	0,10	0,0968	96,80	
100	0,10	0,1010	100,10	
100	0,10	0,9925	99,25	
150	0,15	0,1467	97,80	
150	1,50	1,5023	100,15	
150	1,50	1,5300	102,00	

Таблица 2. Правильность методики определения примесей в геле дипиридамола

Задано, %	Введено, %	Найдено, %	Отклик от заданного, X%	Метрологические характеристики
50	0,50	0,5050	101,00	X _{ср.} = 100,71 SD = 1,31 RSD = 1,33
50	0,50	0,5070	101,40	
50	0,50	0,5170	103,43	
100	1,00	0,9899	98,99	
100	1,00	0,1021	102,10	
100	1,00	0,9940	99,40	
150	1,50	1,5302	102,01	
150	1,50	1,5216	101,44	
150	1,50	1,5514	103,43	

Экспериментальные данные, представленные в табл. 1-2, свидетельствуют о том, что используемые методики определения примесей в ЛФ цетиризина и дипиридамола по показателю «Правильность» удовлетворяют требованиям общепринятых значений. На рисунках 7 и 8 приведены хроматограммы растворов плацебо для ЛФ цетиризина и дипиридамола соответственно.

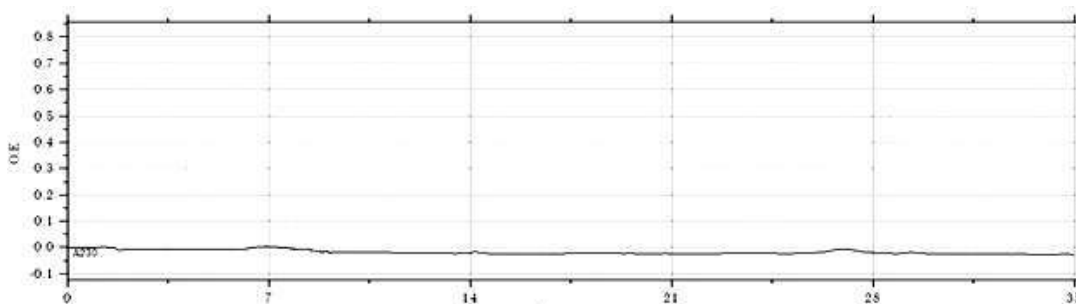


Рис. 7. Хроматограмма раствора плацебо ЛФ цетиризина

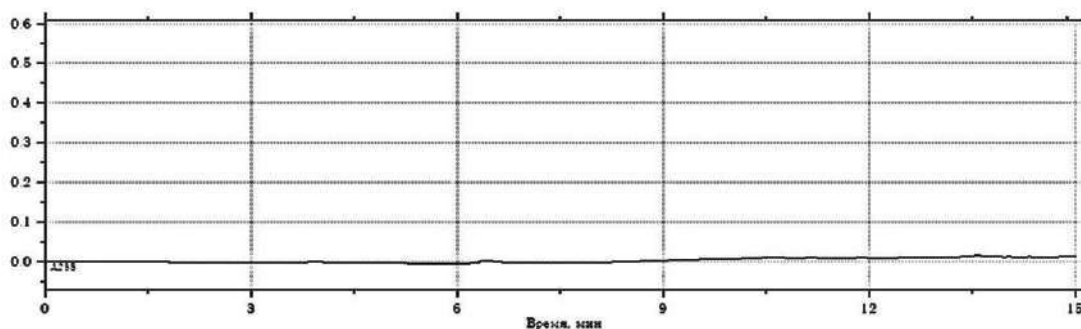


Рис. 8. Хроматограмма раствора плацебо ЛФ дипиридамола

На полученных хроматограммах для ЛФ цетиризина отсутствовали пики, совпадающие с основными пиками на хроматограммах испытуемого (рис. 1) и стандартных растворов (рис. 2-4); для ЛФ дипиридамола отсутствовали пики, совпадающие с пиками на хроматограммах растворов А и В (рисунки 5 и 6 соответственно). Коэффициенты вариации для исследуемых методик составили 0,148% (для ЛФ цетиризина) и 0,965% (для ЛФ дипиридамола). Значения данных коэффициентов находятся в установленных пределах – не более 5% для 6 измерений, что позволяет считать предложенные методики прецизионными.

Для определения «Предела количественного определения» в ЛФ готовили серию разведений, получив раствор С с концентрацией 0,0001 мг/мл (для цетиризина) и растворы С (1 мкг/мл) и D (0,01 мкг/мл) (для дипиридамола). На полученных в ходе эксперимента хроматограммах наблюдались пики основных веществ: цетиризина на хроматограмме раствора С (рисунок 4) и дипиридамола на хроматограмме раствора D (рис. 10).

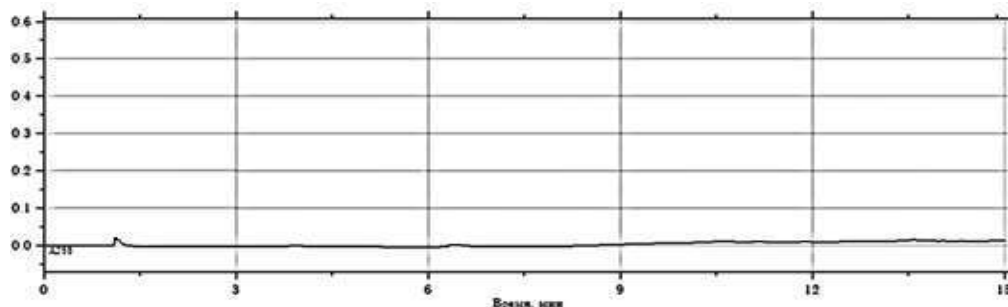


Рис. 10. Хроматограмма раствора дипиридамола D

Рассматривая предложенные методики по показателю линейности, были получены экспериментальные данные, по которым строили графики зависимости площади пиков от концентрации образца ЛФ цетиризина (рис. 11) и ЛФ дипиридамола (рис. 12).

Коэффициент корреляции при этом составил 0,9946 для ЛФ цетиризина и 0,9993 для ЛФ дипиридамола. Полученные результаты доказывают линейность используемых методик определения примесей в ЛФ цетиризина и дипиридамола.

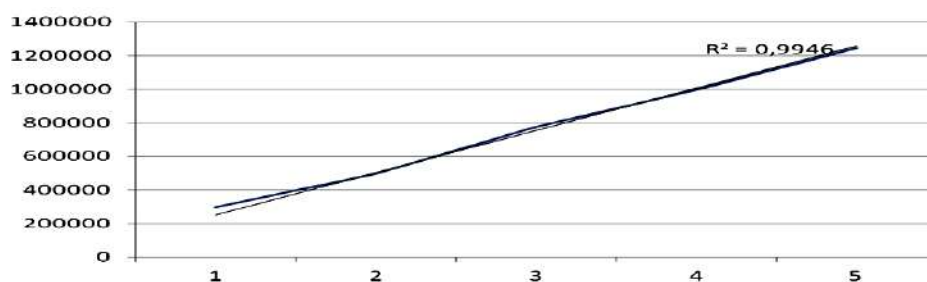


Рис. 11. Зависимость площади пика цетиризина от концентрации образца

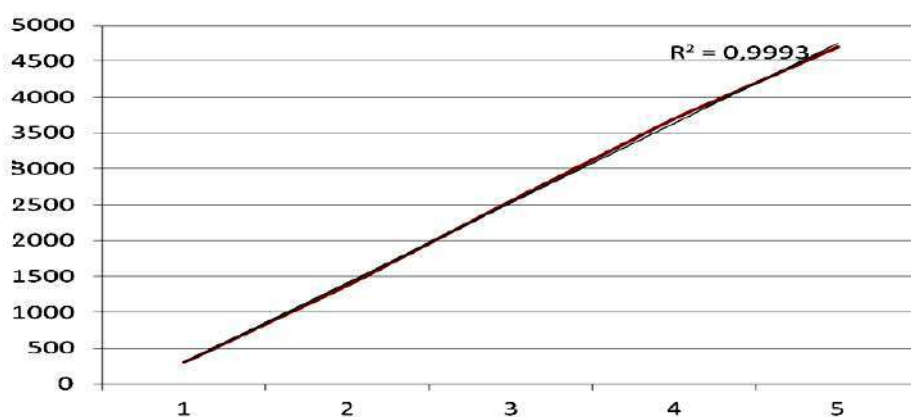


Рис. 12. Зависимость площади пика дипиридамола от концентрации образца

Заключение

Полученные результаты исследования содержания посторонних примесей в гелях с дипиридамолом и цетиризином, хранившихся в течение 6 месяцев в стеклянных банках марки МТО в холодном месте в условиях холодильника, свидетельствовали о соответствии лекарственных форм (ЛФ) требованиям нормативной документации по показателю «Чистота», а также стабильности разработанных авторами новых лекарственных форм дипиридамола и цетиризина по исследуемому показателю. Предложенные авторами методики анализа методом ВЭЖХ адаптированы для новых мягких лекарственных форм цетиризина и дипиридамола, а также валидированы в соответствии с современными требованиями.

Литература (references)

1. Беланова А.И., Ковалева Е.Л., Митькина Л.И. Сравнение подходов к изучению стабильности лекарственных средств в рамках национальной процедуры в России и Евразийском экономическом союзе // Вестник научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2021. – Т.11, №1. – С. 16-23. [Belanova A.I., Kovaleva E.L., Mitkina L.I. *Vedomosti nauchnogo centra ekspertizi sredstv medicinskogo primeneniya*. Statements of the Scientific Center for Expertise of Medical Applications. – 2021. – T.11, N1. – P. 16-23. (in Russian)]
2. Валидация аналитических методик для производителей лекарств / Под ред. В.В. Береговых. – Москва, 2008 – 132 с. [Validacija analitičkih metodik dlia proizvodičitelej lekarstv / Pod red. V.V.Beregovykh / Validation of analytical techniques for drug manufacturers / Ed V.V.Beregovykh. – Moscow, 2008. – P.132. (in Russian)]
3. Васильев А.Е., Краснюк И.И., Равикумар С. Трансдермальные терапевтические системы доставки лекарственных веществ (Обзор) // Химико-фармацевтический журнал – 2001. – Т.35, №11. – С. 29-42.

- [Vasiliev A. E., Krasniuk I.I., Ravikumar S. *Chimico-farmaceuticheskij zhurnal*. Journal of Chemistry and Pharmacy. – 2001. – Т. 35, N11. – P. 29-42. (in Russian)]
4. Васильев А.Е. Лекарственные формы нового поколения – системы доставки лекарственных веществ // Новая аптека. – 2002. – №7. – С. 67-70. [Vasiliev A. E. *Novaja Apteka*. New pharmacy. – 2002. – N7. – P. 67-70. (in Russian)]
 5. Гладкая Ю.В., Лосенкова С.О. Изучение особенностей высвобождения 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината (мексидола) из различных гелевых основ // Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования: сб. ст. по материалам XLVIII Международной научно-практической конференции. – № 5(44). – М., Изд. «Интернаука», 2021. – 126 с. [Gladkaya Y.V, Losenkova S. O. *Sovremennaja medicina: novyye podchody i aktualnie issledovanija: sb.statej po materialam XLVIII Medicinscoj nauchno-practichescsoj konferencji*. Modern Medicine: New Approaches and Current Research: Sb. St. based on the materials of the XLVIII International Scientific and Practical Conference. – Moscow: Publishing House «Internausca», 2021. – N5(44). – 126 p. (in Russian)]
 6. Морозов Ю.А. Возможности разработки трансдермальных терапевтических систем, содержащих гипополипидемические лекарственные средства // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский Регион. Фармакология. – Ростов-н/Д., 2006. – С. 34-36. [Morozov Y. A. *Izv. wiyschich ucheb. zavedenij.Severo-Kavcazskij region. Farmakologia*. Proceedings of Higher Educational Institutions. North Caucasus region. Pharmacology. – Rostov-n/D., 2006. – P. 34-36. (in Russian)]
 7. Новиков О.О., Писарев Д.И. / Контроль качества лекарственных средств.- Ростов н/Д : Феникс, 2018. – 490 с. [Novikov O.O., Pisarev D. I. *Kontrol' kachestva lecarstvennich sredstv*. Quality control of medicines. – Rostov N / D: Publishing House Phenix, 2018. – 490 p. (in Russian)]
 8. Огай М.А., Степанова Э.Ф., Гаврась В.В. и др. Исследование влияния трансдермальной формы таурина на уровень глюкозы в крови крыс при экспериментальном аллоксановом диабете // Актуальные вопросы полиморбидной патологии в клинике внутренних болезней: материалы Международ. науч.-практич. конф., 20 мая 2010 г. – Белгород, 2010. – С. 64-65. [Ogay M. A., Stepanova E.F., Gavras V.V. [et al.]. *Aktualnie voprosi polimorbidnoj patologii v clinice vnutrennich boleznej: materiali Mezhdunarod. nauch.-praktich. conf*. Actual issues of polymorbid pathology in the clinic of internal diseases: materials International. nauch.-praktich. conf. – Bielgorod, 2010. – P. 64-65. (in Russian)]

Информация об авторах

Магомедова Динара Гусейхановна – аспирант кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО «ВолГМУ» Минздрава России. E-mail: dinara-magomedova-2016@mail.ru

Абдурахманов Арсен Магомеднашаевич – аспирант 2 года обучения кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО «ВолГМУ» Минздрава России. E-mail: dinara-magomedova-2016@mail.ru

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

Огай Марина Алексеевна – профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО «ВолГМУ» Минздрава России. E-mail: marinfarm@yandex.ru

Степанова Элеонора Федоровна – профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО «ВолГМУ» Минздрава России. E-mail: efstepanova@yandex.ru

Нам Наталья Леонидовна – доцент кафедры химии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. E-mail: namnl@rambler.ru

Морозов Юрий Алексеевич – доцент кафедры фармации ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова. E-mail: moroz52@yandex.ru

Макиева Марина Сергеевна - доцент кафедры фармации ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова, г. Владикавказ, ул. Ватутина, 44-46. E-mail: makieva-arina@yandex.ru

Морозова Елизавета Владимировна – доцент кафедры фармации ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова. E-mail: mauchelo@mail.ru

Гаглоева Диана Ивановна – младший научный сотрудник ЦКП «Физика и технология наноструктур» ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет имени К.Л. Хетагурова. E-mail: artemidiana@yandex.ru

Баркаев Гасбулла Сулейманович – заведующий кафедрой фармации ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: farmacia-gmu@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 54.064; 543.421

3.4.1 Промышленная фармация и технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2022.2.22

EDN: TASVKN

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАЛЬЦИЯ И МАГНИЯ ПРИ СОВМЕСТНОМ ПРИСУТСТВИИ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВКАХ

© Ендальцева О.С., Люст Е.Н.

*Пермская государственная фармацевтическая академия, Россия, 614990, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2**Резюме*

Цель. Разработка методики определения кальция и магния при совместном присутствии в фармацевтической продукции и биологически активных добавках.

Методика. Определение массовой доли кальция. В колбу для титрования помещали аликвотный объем раствора (5 мл), добавляли 3 мл гидроксилamina солянокислого раствора 100 г/дм³ и 3 мл натрия лимоннокислого раствора 100 г/дм³. Далее вносили 5-10 капель индикатора кислотного хромового темно-синего, приливали 6 мл натрия гидроокиси раствора 200 г/дм³ и титровали раствором натрия эдетата раствора 0,05 М до перехода окраски из малиново-фиолетовой в синюю, сравнивая с оттитрованной контрольной пробой.

Определение массовой доли магния. Другую аликвотную часть раствора (5 мл), в которых определяем сумму кальция и магния, помещали в колбу для титрования, вносили 1-2 капли метилового оранжевого 1 г/дм³ и нейтрализовали натрия гидроокисью раствором 50 г/дм³. Далее добавляли 0,5 мл натрия сернистого раствора 20 г/дм³, разбавляли водой до 100 мл, добавляли 5 мл буферного раствора аммония хлорида рН 10. Вносили 5-10 капель индикатора кислотного хромового темно-синего и титровали натрия эдетата раствором 0,05 М до устойчивой голубой окраски, сравнивая с оттитрованной контрольной пробой. Объем натрия эдетата раствора 0,05 М, пошедший на титрование магния, определяют по разности объемов натрия эдетата раствора 0,05 М, пошедшего на титрование суммы кальция и магния и одного кальция. Титрование проводили в двух вариантах: без минерализации и после сухого озоления проб с применением маскирующих реагентов и без.

Результаты. Результаты определения кальция и магния при совместном присутствии после проведения минерализации образца многокомпонентного состава получились близкие к заявленному содержанию. После сухого озоления и применения маскирующих реагентов уменьшается влияние мешающих компонентов пробы.

Заключение. Определение содержания кальция и магния при совместном присутствии возможно с разными индикаторами в различных условиях (различные значения рН). Установка нужного значения рН позволяет произвести определение кальция и устранить влияние мешающего в обычных условиях магния. Для многокомпонентных препаратов непосредственное определение ионов возможно только после устранения мешающих компонентов пробы (необходима стадия минерализации).

Ключевые слова: кальций, магний, совместное присутствие, комплексонометрический метод, минерализация, сухое озоление, маскирующие агенты

DETERMINATION OF CALCIUM AND MAGNESIUM IN THE JOINT PRESENCE IN PHARMACEUTICAL PRODUCTS AND DIETARY SUPPLEMENTS

Endaltseva O.S., Lust E.N.

*Perm State Pharmaceutical Academy, 2, Poleyaya St., 614990, Perm, Russia**Abstract*

Objective. Development of a method for the determination of calcium and magnesium in their joint presence in pharmaceutical products and biologically active additives.

Methods. Determination of the mass fraction of calcium. An aliquot volume of the solution (5 ml) was placed in a titration flask, 3 ml of hydroxylamine hydrochloric acid solution 100 g / dm³ and 3 ml of sodium citrate solution 100 g / dm³ were added. Next, 5-10 drops of an indicator of

acidic chromium dark blue were added, 6 ml of sodium hydroxide solution of 200 g / dm³ were added and titrated with a sodium edetate solution of 0.05 M until the color changed from raspberry-violet to blue, comparing with a titrated control sample.

Determination of the mass fraction of magnesium. Another aliquot part of the solution (5 ml), in which the amount of calcium and magnesium was determined, was placed in a titration flask, 1-2 drops of methyl orange 1 g / dm³ were added and neutralized with sodium hydroxide solution of 50 g/dm³. Next, 0.5 ml of sodium sulfide solution 20 g / dm³ was added, diluted with water to 100 ml, 5 ml of buffer solution of ammonium chloride pH 10 was added. 5-10 drops of an indicator of acidic chromium dark blue were added and sodium edetate was titrated with a solution of 0.05 M to a stable blue color, compared with a titrated control sample. The volume of sodium edetate solution of 0.05 M, which went into the titration of magnesium, is determined by the difference between the volumes of sodium edetate of the 0.05 M solution, which went into the titration of the sum of calcium and magnesium and calcium alone. Titration was carried out in two versions: without mineralization and after dry ashing of samples with and without masking reagents.

Results. The results of the determination of calcium and magnesium in the joint presence after carrying out the mineralization of the sample of multicomponent composition turned out to be close to the declared content. After dry ashing and application of masking reagents, the influence of interfering components of the sample is reduced.

Conclusion. Determination of the content of calcium and magnesium in the joint presence is possible with different indicators under different conditions (different pH values). Setting the desired pH value allows you to determine calcium and eliminate the influence of magnesium, which interferes with normal conditions. For multicomponent preparations, direct determination of ions is possible only after elimination of interfering sample components (a mineralization stage is required).

Keywords: calcium, magnesium, joint presence, complexometric method, mineralization, dry ashing, masking agents

Введение

В ассортименте аптечных организаций наряду с зарегистрированными лекарственными препаратами (ЛП) присутствует достаточно большое число биологически активных добавок (БАД), состав которых нередко практически полностью воспроизводит состав лекарственного средства [11]. В условиях жёсткой конкуренции (на одну позицию ЛП может приходиться до четырёх аналогичных по составу позиций БАД), провизор (специалист первого стола, фармацевт) должен быть уверен в качестве продукции, поступающей в аптеку. В связи с огромным темпом роста количества БАД на фармацевтическом рынке проверка их качества, эффективности, безопасности и разработка новых методов исследования в этой области приобретает особое значение [6,12].

Внедрение БАД значительно упрощено - они не проходят клинических и доклинических испытаний, отсутствует качественный и количественный контроль входящих в состав компонентов [3,9]. В связи с этим наиболее остро стоит вопрос о качестве производимых БАД, сырье, применяемом для их производства, стандартах качества и внутреннем контроле данной категории товаров.

БАД являются средствами безрецептурного отпуска, что облегчает доступ потребителя к ним. Также способствует их продвижению активная реклама, которая зачастую несёт в себе недостоверную в полном объеме информацию о 100% эффективности данных средств. Бесконтрольный приём может привести к появлению проблем со здоровьем, проявлением побочных эффектов [7]. В связи с этим ужесточение контроля за БАД является одним из наиболее важных вопросов современного мира.

Целью работы являлась разработка методики определения кальция и магния при совместном присутствии в фармацевтической продукции и биологически активных добавках.

Методика

В результате анализа ассортимента БАД, содержащих кальций и магний, были выбраны следующие объекты:

1. Кальция и магния карбонат (со вкусом мяты) «Алмаксон», таблетки жевательные, ООО «Фармацевтическая Фабрика», Россия, биологически активная добавка к пище – дополнительный источник кальция, содержащий магний, не является лекарством. Основные действующие вещества: кальция карбонат 250 мг, магния карбонат 20 мг. Форма выпуска: 12 таблеток массой 1000 мг со вкусом мяты. Показания к применению: рекомендуется в качестве БАД к пище – дополнительного источника кальция, содержащей магний, оказывающей защитное действие на слизистую оболочку желудка [10].

2. Витаминно-минеральный комплекс для женщин от А до Zn «Verrum-vit», таблетки, ООО «ВТФ», Россия, биологически активная добавка к пище – дополнительный источник витаминов Е, С, D3, В2, РР, В6, фолиевой кислоты и источник бета-каротина, убихинона, рутина, микро- и макроэлементов, проантицианидинов, не является лекарством. Содержание определяемых веществ в одной таблетке: кальций карбонат 150 мг; магний оксид 60 мг. Состав: кальция карбонат, магния оксид, кислота аскорбиновая, цинка цитрат, токоферола ацетат, никотинамид, экстракт зеленого чая, железо, рутин, экстракт виноградных косточек, бета-каротин, убихинон, пиридоксина гидрохлорид, рибофлавин, холекальциферол, фолиевая кислота. Форма выпуска: 30 таблеток массой 1250 мг. Показания к применению: рекомендуется в качестве биологически активной добавки к пище – дополнительного источника витаминов С, Е, D3, группы В (В2, РР, В6, фолиевой кислоты), источника бета-каротина, убихинона, рутина, микро- и макроэлементов, проантицианидинов.

Оба действующих вещества определяются комплексонометрически. Определение элементов вели по условиям, рекомендованным в ГФ XIV ОФС.1.2.3.0015.15 «Комплексонометрическое титрование» [4] и методикам, рекомендованным для анализа БАД [1,8].

Кальций. Точную навеску препарата (соответствующую 0,04 – 0,05 г кальция) растворяли в хлористоводородной кислоте разведенной 8,3 % и доводили объем раствора водой до 50 мл, прибавляли 10 мл буферного раствора аммония хлорида рН 10,0, 0,1 г индикаторной смеси хромового темно-синего и титровали натрия эдетата раствором 0,05 М до сине-фиолетового окрашивания.

Магний. Точную навеску препарата (соответствующую 0,02 – 0,03 г магния) растворяли, прибавляли 50 мл воды, 10 мл буферного раствора аммония хлорида рН 10,0, 0,1 г индикаторной смеси кислотного хром черного специального и титровали натрия эдетата раствором 0,05 М до синего окрашивания.

Методика комплексонометрического определения кальция и магния при совместном присутствии в образце согласно Руководству по методам контроля качества и безопасности БАД к пище приведена ниже. Для выполнения определения ионов сначала рекомендуется провести пробоподготовку образцов методом сухого озоления.

Определение массовой доли кальция. В колбу для титрования помещали аликвотный объем раствора (5 мл), добавляли 3 мл гидроксилamina солянокислого раствора 100 г/дм³ и 3 мл натрия лимоннокислого раствора 100 г/дм³. Далее вносили 5-10 капель индикатора кислотного хромового темно-синего, приливали 6 мл натрия гидроокиси раствора 200 г/дм³ и титровали раствором натрия эдетата 0,05 М до перехода окраски из малиново-фиолетовой в синюю, сравнивая с оттитрованной контрольной пробой.

Определение массовой доли магния. Другую аликвотную часть раствора (5 мл), в которых определяем сумму кальция и магния, помещали в колбу для титрования, вносили 1-2 капли метилового оранжевого 1 г/дм³ и нейтрализовали натрия гидроокисью раствором 50 г/дм³. Далее добавляли 0,5 мл натрия сернистого раствора 20 г/дм³, разбавляли водой до 100 мл, добавляли 5 мл буферного раствора аммония хлорида рН 10. Вносили 5-10 капель индикатора кислотного хромового темно-синего и титровали натрия эдетата раствором 0,05 М до устойчивой голубой окраски, сравнивая с оттитрованной контрольной пробой.

Объем натрия эдетата раствора 0,05 М, пошедший на титрование магния, определяют по разности объемов натрия эдетата раствора 0,05 М, пошедшего на титрование суммы кальция и магния и одного кальция. Титрование проводили в двух вариантах: без минерализации и после сухого озоления проб с применением маскирующих реагентов и без.

Подготовка пробы образца без минерализации: около 4,0 г (точная навеска) порошка растертых таблеток помещали в колбу мерную вместимостью 50 мл, приливали 10 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %, перемешивали до растворения и доводили водой до метки, полученный раствор фильтровали через фильтр бумажный. Средняя масса таблеток составила 1,229 г, навеску образца рассчитывали с учетом рекомендаций ОФС по определению ионов кальция и магния [4], хлористоводородную кислоту разведенную 8,3 % прибавляли небольшими порциями для предотвращения интенсивного вспенивания образца, фильтрат представлял собой прозрачный раствор желто-зеленого цвета, что затрудняло прямое комплексометрическое определение. Для непосредственного определения из полученных фильтратов отбирали по 5 мл раствора и проводили комплексометрическое титрование.

Подготовка пробы образца с минерализацией: подготовку вели по рекомендациям Руководства по методам контроля качества и безопасности БАД к пище [9]: метод определения ионов кальция и магния при совместном присутствии заключается в сухой минерализации пробы при 450 °С, растворении золы, титровании раствора золы раствором натрия эдетата в присутствии индикатора кислотного хромового темно-синего. Минерализацию сухим способом проводили по ГОСТ 26929-94 [2]. Данный метод приемлем по отношению к соединениям кальция и магния, так как при повышенной температуре их соединения не являются летучими и не взаимодействуют с материалами тигля, что минимизирует их потери. Минерализация позволила нам удалить из определяемого образца органические соединения – витамины, что значительно повысило точность анализа.

Результаты и их обсуждение

Анализ препарата «Кальция и магния карбонат (со вкусом мяты) «Алмаксон»

Для непосредственного определения из полученных фильтратов/минерализатов отбирали по 5-10 мл раствора. Проводили комплексометрическое титрование по условиям ОФС.1.2.3.0015.15 [4] и Руководства по методам контроля качества и безопасности биологически активных добавок к пище [9]. Результаты исследования представлены в табл. 1-5. Исходя из полученных значений табл. 1, можно сделать вывод, что методики, приведённые в ОФС, не позволяют разделить и определить количественно данные ионы в случае совместного присутствия. Полученные в результате анализа значения близки к суммарному содержанию кальция и магния.

Таблица 1. Результаты определения кальция и магния в образце «Кальция и магния карбонат (со вкусом мяты) «Алмаксон» (методика ОФС.1.2.3.0015.15)

Среднее содержание иона, мг/табл. (согласно инструкции на продукт)	Определяемый ион	Объем натрия эдетата раствора 0,05 М, мл	Полученный результат, мг/табл.	Среднее, мг/табл.
250	Кальций	28,4	283,76	283,43
		28,2	281,77	
		28,5	284,76	
20	Магний	29,3	177,49	176,29
		28,9	175,08	
		29,1	176,29	
Объем контрольного опыта 0,1 мл				

По условиям, рекомендованными Руководством, были получены результаты близкие к заявленному значению (табл. 2). Нами были рассчитаны нормы допустимых отклонений для концентрации кальция и магния, при этом руководствовались рекомендациями ГФ XIV (ОФС.1.4.1.0015.15 «Таблетки») [5], так как для БАД данная информация отсутствует: содержание действующих веществ в таблетках должно находиться в пределах от 90 до 110 %, если в не указано иное. Исходя из данного интервала, нормы допустимых отклонений для данного БАД: Кальций – от 225 мг до 275 мг, Магний – от 18 мг до 22 мг.

Таблица 2. Результаты определения кальция и магния в образце «Кальция и магния карбонат (со вкусом мяты) «Алмаксон» (методика Руководства БАД)

Среднее содержание иона, мг/табл. (согласно инструкции на продукт)	Определяемый ион	Объем натрия эдетата раствора 0,05 М, мл	Полученный результат, мг/табл.	Среднее, мг/табл.
250	Кальций	26,0	260,03	261,38
		26,2	262,05	
		26,2	262,05	
20	Магний	28,4	14,60	13,99
		28,5	14,00	
		28,4	13,39	
Объем контрольного опыта 0,1 мл				

В результате анализа в БАД «Кальция и магния карбонат (со вкусом мяты) «Алмаксон» было выявлено заниженное содержание магния – 13,99 мг при допустимом содержании от 18 до 22 мг, содержание кальция находится в пределах нормы – 261,38 мг при допустимом содержании от 225 до 275 мг.

Анализ образца «Витаминно-минеральный комплекс для женщин от А до Zn Verrum-vit» Изначально определение проводили согласно ОФС.1.2.3.0015.15 ГФ XIV Т.1 «Комплексометрическое титрование». Результаты исследования приведены в таблице 3. Как видно из таблицы 3, полученные результаты по содержанию и кальция, и магния получились выше концентраций, заявленных производителем, что можно объяснить мешающим влиянием одного элемента при определении другого. Методики ОФС не позволяют разделить кальций и магний, и требуется создание селективных условий для каждого иона.

Таблица 3. Результаты определения кальция и магния в образце «Витаминно-минеральный комплекс для женщин от А до Zn» (методика ОФС.1.2.3.0015.15)

Среднее содержание иона, мг/табл. (согласно инструкции на продукт)	Определяемый ион	Объем натрия эдетата раствора 0,05 М, мл	Полученный результат, мг/табл.	Среднее, мг/табл.
150	Кальций	27,5	169,82	168,7

		27,8	167,04	
		27,6	169,34	
60	Магний	28,0	104,84	103,9
		28,2	102,74	
		28,0	104,16	
Объем контрольного опыта 0,1 мл				

Далее исследование вели по рекомендациям Руководства по методам контроля качества и безопасности биологически активных добавок к пище. Результаты исследования представлены в таблицах 4, 5. Титрование проводили в двух вариантах: без минерализации и после сухого озоления проб с применением маскирующих реагентов и без.

Полученные по методике Руководства БАД результаты, отраженные в таблице 4, свидетельствуют о том, что проведение прямого определения ионов во многокомпонентных препаратах достаточно затруднительно, ввиду мешающего влияния элементов друг на друга, а также других элементов (железо, цинк) и вспомогательных веществ препарата. Также определенную сложность составляет установление конечной точки титрования с учетом окраски раствора образца (после растворения образца в хлористоводородной кислоте разведенной 8,3 % – желто-зеленое).

Таблица 4. Результаты определения кальция и магния в образце «Витаминно-минеральный комплекс для женщин от А до Zn» без минерализации (методика Руководства БАД)

Среднее содержание иона, мг/табл. (согласно инструкции на продукт)	Определяемый ион	Объем натрия эдгата раствора 0,05 М, мл	Полученный результат, мг/табл.	Среднее, мг/табл.
без маскирующих реагентов				
150	Кальций	18,3	109,75	111,33
		18,0	110,94	
		18,5	113,30	
с маскирующими реагентами				
150	Кальций	17,8	109,70	109,73
		18,3	109,75	
		18,3	109,75	
без маскирующих реагентов				
60	Магний	28,1	37,96	37,41
		28,5	37,30	
		28,4	36,97	
с маскирующими реагентами				

60	Магний	27,8	37,58	36,54
		28,1	35,83	
		28,0	36,22	
Объем контрольного опыта для кальция 0,1 мл Объем контрольного опыта для магния 0,1 мл				

Результаты определения кальция и магния при совместном присутствии после проведения минерализации образца многокомпонентного состава получились близкие к заявленному содержанию. После сухого озоления и применения маскирующих реагентов уменьшается влияние мешающих компонентов пробы. Расчет нормы допустимых отклонений [90-110] %: Кальций – от 135 до 165 мг и Магний – от 54 до 66 мг. Согласно нормам допустимых отклонений определенная концентрация кальция и магния близка к заявленной.

Таблица 5. Результаты определения кальция и магния в образце «Витаминно-минеральный комплекс для женщин от А до Zn» после минерализации (методика Руководства БАД)

Среднее содержание иона, мг/табл. (согласно инструкции на продукт)	Определяемый ион	Объем натрия эдетата раствора 0,05 М, мл	Полученный результат, мг/табл.	Среднее, мг/табл.
без маскирующих реагентов				
150	Кальций	23,7	146,27	147,07
		24,3	145,93	
		24,3	149,01	
с маскирующими реагентами				
150	Кальций	24,3	145,89	146,20
		24,4	146,54	
		23,7	146,17	
без маскирующих реагентов				
60	Магний	39,4	59,01	59,54
		40,6	59,58	
		40,4	60,02	
с маскирующими реагентами				
60	Магний	40,0	58,63	59,13
		40,7	59,43	
		39,7	59,33	
Объем контрольного опыта для кальция 0,1 мл Объем контрольного опыта для магния 0,1 мл				

Таким образом, определение содержания кальция и магния при совместном присутствии возможно с разными индикаторами в различных условиях (различные значения рН). Установка нужного значения рН позволяет произвести определение кальция и устранить влияние мешающего в обычных условиях магния. Для многокомпонентных препаратов непосредственное

определение ионов возможно только после устранения мешающих компонентов пробы (необходима стадия минерализации).

Выводы

1. Выбраны условия определения количественного содержания кальция и магния при совместном присутствии. Установлено, что необходимо создавать селективные условия для определения: pH раствора, различные индикаторы. При pH 12-13,5 образуются комплексные соединения кальция, при pH 10,0 – кальция и магния.
2. Выбраны условия количественного определения кальция и магния при совместном присутствии в многокомпонентных препаратах. Установлено, что необходимо создавать селективные условия для определения: проведение минерализации анализируемых проб, применение маскирующих реагентов, pH раствора, различные индикаторы.

Литература (Refereces)

1. ГОСТ 1219.1-74. Метод определения содержания кальция. [GOST 1219.1-74. Metod opredelenija sodержanija kalcija. (in Russian)]
2. ГОСТ 26929-94. Сырье и продукты пищевые: Подготовка проб. Минерализация для определения содержания токсичных элементов. – Введ. 1996-01-01. – Москва, 1994 – 17 с. [GOST 26929-94. Syr'e i produkty pishhevye: Podgotovka prob. Mineralizacija dlja opredelenija sodержanija toksichnyh jelementov. – Vved. 1996-01-01. – Moskva, 1994 – 17 p. (in Russian)]
3. МУК 2.3.2.721-98. 2.3.2. Пищевые продукты и пищевые добавки. Определение безопасности и эффективности биологически активных добавок к пище. Методические указания (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 15.10.1998). [MUK 2.3.2.721-98. 2.3.2. Pishhevye produkty i pishhevye dobavki. Opredelenie bezopasnosti i jeffektivnosti biologicheski aktivnyh dobavok k pishhe. Metodicheskie ukazanija (utv. Glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachom RF 15.10.1998) (in Russian)].
4. ОФС.1.2.3.0015.15 ГФ XIV Т.1. Комплексометрическое титрование. – Взамен ст. ГФ XI, вып. 1 // Государственная Фармакопея РФ. – 14-е изд. – Москва, 2018. – Т.2. <http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/141/HTML/1063/index.html> (дата обращения: 02.12.2019). – Текст: электронный. [OFS.1.2.3.0015.15 GF XIV T.1. Kompleksonometricheskoe titrovanie. – Vzamen st. GF XI, vyp. 1 // Gosudarstvennaja Farmakopeja RF. – 14-e izd. – Moskva, 2018. – T.2. – Rezhim dostupa: <http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/141/HTML/1063/index.html> (data obrashhenija: 02.12.2019). – Tekst: jelektronnyj. (in Russian)]
5. ОФС.1.4.1.0015.15 ГФ XIV Т.2. Таблетки. – Взамен ст. ГФ XI, вып. 2 // Государственная Фармакопея РФ. – 14-е изд. – Москва, 2018.–Т. 2. – Режим доступа: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_2/HTML/125/index.html (дата обращения: 24.12.2019). – Текст: электронный. [OFS.1.4.1.0015.15 GF XIV T.2. Tabletki. – Vzamen st. GF XI, vyp. 2 // Gosudarstvennaja Farmakopeja RF. – 14-e izd. – Moskva, 2018.–T. 2. – Rezhim dostupa: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_2/HTML/125/index.html (data obrashhenija: 24.12.2019). – Tekst: jelektronnyj. (in Russian)]
6. Письмо Роспотребнадзора РФ № 0100/6272-06-32 от 07.06.2006 «Об усилении надзора за оборотом биологически активных добавок к пище» (в доп. к письму от 26.04.2006 N 0100/4776-06-32). [Pismo Rospotrebnadzora RF № 0100/6272-06-32 ot 07.06.2006 «Ob usilenii nadzora za oborotom biologicheski aktivnyh dobavok k pishhe» (v dop. k pis'mu ot 26.04.2006 N 0100/4776-06-32). (in Russian)]
7. Постановлением Правительства Российской Федерации от 30.06.2004 N322 "Об утверждении Положения о Федеральной службе по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека". [Postanovleniem Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 30.06.2004 N322 "Ob utverzhdenii Polozhenija o Federal'noj sluzhbe po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka".(in Russian)]
8. РД 34.37.305.7-97. Раздельное определение содержания кальция и магния в присутствии железа и меди комплексометрическим методом с индикатором кислотным хром темно-синим. [RD 34.37.305.7-97. Razdel'noe opredelenie sodержanija kal'cija i magnija v prisutstvii zheleza i medi kompleksonometricheskim metodom s indikatorom kislotnym hrom temno-sinim. (in Russian)]
9. Руководство по методам контроля качества и безопасности биологически активных добавок к пище Р 4.1.1672-03: 4.1. Методы контроля. Химические факторы. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 240 с. [Rukovodstvo po metodam kontrolja kachestva i bezopasnosti biologicheski

- aktivnyh dobavok k pishhe R 4.1.1672-03: 4.1. Metody kontrolja. Himicheskie faktory. – М.: Federalnyj centr gossanepidnadzora Minzdrava Rossii, 2004. – 240 p. (in Russian)]
10. Страница производителя БАД «Алмаксон». – Режим доступа: <https://erzig.ru/products/dlya-organov-zhkt/almakson-myatnyu-vkus/> (дата обращения: 10.04.2020). – Текст: электронный. [Stranica proizvoditelja BAD «Almakson». – Rezhim dostupa: <https://erzig.ru/products/dlya-organov-zhkt/almakson-myatnyu-vkus/> (data obrashhenija: 10.04.2020). – Tekst: jelektronnyj. (in Russian)]
11. Тарусин Д.П. Состояние и перспективы развития рынка биологически активных пищевых добавок (БАД) // ПСЭ. – 2010. – №4. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-i-perspektivy-razvitiya-rynka-biologicheski-aktivnyh-pischevyh-dobavok-bad> (дата обращения: 03.04.2020). – Текст: электронный. [Tarusin D.P. – *PSJe*. PSJe. – 2010. – N4. Rezhim dostupa: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-i-perspektivy-razvitiya-rynka-biologicheski-aktivnyh-pischevyh-dobavok-bad> (data obrashhenija: 03.04.2020). – Tekst: jelektronnyj. (in Russian)]
12. Тутельян В.А., Суханов Б.П. Современные подходы к обеспечению качества и безопасности биологически активных добавок к пище в Российской Федерации // ТМЖ. – 2009. – №1(35). Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-podhody-k-obespecheniyu-kachestva-i-bezopasnosti-biologicheski-aktivnyh-dobavok-k-pische-v-rossijskoj-federatsii> (дата обращения: 02.04.2020). – Текст: электронный. [Tutel'jan V.A., Suhanov B.P. *TMZh*. TMZh. – 2009. – N1(35). Rezhim dostupa: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-podhody-k-obespecheniyu-kachestva-i-bezopasnosti-biologicheski-aktivnyh-dobavok-k-pische-v-rossijskoj-federatsii> (data obrashhenija: 02.04.2020). – Tekst: jelektronnyj. (in Russian)]

Информация об авторах

Ендальцева Ольга Сергеевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии ФОО ФГБОУ ВО Пермской государственной фармацевтической академии Минздрава России. E-mail: 260578@mail.ru

Люст Елена Николаевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры токсикологической химии ФГБОУ ВО Пермской государственной фармацевтической академии Минздрава России. E-mail: elenalyust@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.322

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2022.2.23

EDN: TAVMJQ

ИЗУЧЕНИЕ МИНЕРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА КОРНЕЙ ОДУВАНЧИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО**© Дьякова Н.А.***Воронежский государственный университет, Россия, 394006, Воронеж, Университетская площадь, 1**Резюме*

Цель исследования – изучение макро- и микроэлементного состава корней одуванчика лекарственного.

Методика. Заготовку лекарственного растительного сырья осуществляли осенью в Воронежском государственном природном биосферном заповеднике. Микроэлементный состав лекарственного растительного сырья определяли методом масс-спектро스코пии с индуктивно связанной плазмой на приборе «ELAN-DRC».

Результаты. Выявлено, что содержание микроэлементного комплекса составляет 1,9% в пересчете на абсолютно сухое сырье, определено 59 элементов. Макроэлементы составляют 84,66% всего элементного состава корней одуванчика лекарственного. Основу макроэлементов составляет калий (более 9 мг/г), а также кальций и фосфор (более 2,4 мг/г). Эссенциальные микроэлементы составляют 12,66% общего минерального комплекса корней одуванчика лекарственного. Среди них наибольшее содержание отмечено для кремния (более 2 мг/г), железа (более 0,2 мг/г). Содержание нормируемых тяжелых металлов и мышьяка в корнях одуванчика лекарственного соответствует требованиям нормативной документации. Доля токсичных и малоизученных элементов в общем минеральном комплексе корней одуванчика лекарственного составляет 2,67%. Наибольшее содержание отмечено для алюминия (447,7 мкг/г), титана (26,6 мкг/г), стронция (17,1 мкг/г), бария (9,7 мкг/г), рубидия (3,4 мкг/г), олова (1,27 мкг/г).

Заключение. Результаты исследования показали богатый макро- и микроэлементный состав корней одуванчика лекарственного, что может быть использовано в медицинской и фармацевтической практике создания лекарственных препаратов и биологически активных добавок для коррекции физиологических норм содержания элементов в организме человека.

Ключевые слова: корни одуванчика лекарственного, микроэлементы, макроэлементы

INVESTIGATION OF ELEMENT COMPLEX OF DANDELION ROOTS OF MEDICINAL**Dyakova N.A.***Voronezh State University, Russia, 394006, Voronezh, University Square, 1**Abstract*

Objective. The purpose of the study is to study the macro- and microelement composition of the roots of dandelion medicine.

Methods. The preparation of medicinal plant raw materials was carried out in the fall in the Voronezh State Natural Biosphere Reserve. The microelement composition of the vegetable drug was determined by inductively coupled plasma mass spectroscopy on an ELAN-DRC device.

Results. It was revealed that the content of the microelement complex is 1.9% in terms of absolutely dry raw materials, 59 elements were determined. Macroelements make up 84.66% of the total elemental composition of dandelion roots. The macroelements are based on potassium (more than 9 mg/g), as well as calcium and phosphorus (more than 2.4 mg/g). Essential trace elements make up 12.66% of total mineral complex of dandelion roots. Among them, the highest content was noted for silicon (more than 2 mg/g), iron (more than 0.2 mg/g). The content of regulated heavy metals and arsenic in the roots of the dandelion medicine meets the requirements of regulatory documentation. The proportion of toxic and poorly studied elements in the total mineral complex of dandelion roots is 2.67%. The highest content was observed for aluminum (447.7 µg/g), titanium (26.6 µg/g), strontium (17.1 µg/g), barium (9.7 µg/g), rubidium (3.4 µg/g), tin (1.27 µg/g).

Conclusion. The results of the study showed a rich macro- and microelement composition of the roots of the dandelion drug, which can be used in the medical and pharmaceutical practice of creating drugs and biologically active additives for correcting physiological norms of the content of elements in the human body.

Keywords: dandelion roots, trace elements, macroelements

Введение

С целью обеспечения населения разнообразными высококачественными продуктами питания необходимо не только наращивание высоких темпов сельскохозяйственного производства, но и широкое использование дикорастущих растений. Однако эти огромные природные богатства используются очень мало и нерационально. Одной из причин такого отношения к дикорастущим растениям является незнание их природных компонентов. Многие растения и различные растительные продукты занимают важнейшее место в сбалансированном питании человека, так как они являются главными поставщиками органических соединений и минеральных веществ [2, 7, 8].

Традиционное использование дикорастущих растений в пищу инициировало изучение их органических веществ (белки, жиры, углеводы, витамины, кислоты и др.) и элементного состава лишь по нескольким элементам, что не позволяет воссоздать их полный химический состав и рассматривать как ценное минеральное сырье [1, 2, 5].

Дальнейшие детальные исследования элементного состава дикорастущего сырья являются актуальными и значимыми в силу высокой эффективности и биологической доступности металлоорганических их форм, содержащихся в растениях.

Цель исследования – изучение макро- и микроэлементного состава корней одуванчика лекарственного.

Методика

Заготовку лекарственного растительного сырья осуществляли по фармакопейным правилам [1] в экологически чистом месте в естественной заросли, вдали от крупных городов, транспортных магистралей и промышленных предприятий, в октябре 2020 года в Воронежском государственном природном биосферном заповеднике имени В. М. Пескова в Рамонском районе г. Воронежа. Корни одуванчика лекарственного выкапывали, очищали от земли, разрезали, сушили теневым способом.

Из измельченного сырья отбирались образцы для анализа, которые подвергались кислотному разложению смесью кислот с использованием систем микроволновой пробоподготовки. Навеску образца помещали во фторопластовый вкладыш и добавляли 5 мл смеси азотной и плавиковой кислоты. Автоклав с пробой во вкладыше помещали в микроволновую печь и разлагали пробу, используя программу разложения, рекомендованную производителем печи. Растворенную пробу количественно переносили в пробирку объемом 15 мл, троекратно встряхивая вкладыш с крышкой с 1 мл деионизированной воды и перенося каждый смыв в пробирку, доводили объем до 10 мл деионизированной водой, закрывали и перемешивали [9, 10]. Автоматическим дозатором со сменным наконечником отбирали аликвотную часть 1 мл и доводили до 10 мл 0,5%-ной азотной кислотой, закрывали защитной лабораторной пленкой. Микроэлементный состав лекарственного растительного сырья определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой на приборе «ELAN-DRC». Для контроля правильности определения использовался метод добавок. Рабочие стандартные растворы для этого готовили путем смешивания нескольких опорных многоэлементных стандартных растворов для масс-спектрометрии («Perkin-Elmer»), содержащие разные группы элементов [6].

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты, полученные при изучении элементного состава корней одуванчика лекарственного приведены в таблицах 1, 2 и на рис. 1-3.

Таблица 1. Содержание макроэлементов и эссенциальных микроэлементов в корнях одуванчика лекарственного

Элемент	Содержание элемента, мкг/г
Макроэлементы	
Калий	9226,2
Кальций	2414,5
Натрий	911,3
Магний	1109,0
Фосфор	2478,1
Всего	16139,1
Эссенциальные микроэлементы	
Ванадий	1,16
Железо	278,2
Кобальт	4,25
Кремний	2070,6
Литий	0,316
Никель	1,03
Марганец	19,7
Медь	5,25
Молибден	0,21
Селен	0,24
Хром	3,29
Цинк	29,5
Всего	2413,75

Из табл. 1, 2 видно, что содержание микроэлементного комплекса составляет 1,9% в пересчете на абсолютно сухое сырье. Масс-спектроскопически определено 59 элементов, условно разделенных на макроэлементы, содержащиеся в значительных количествах (более 0,1% массы тела); микроэлементы, содержание которых варьирует в пределах от 0,001 до 0,00001 %. Среди микроэлементов особую группу составляют эссенциальные микроэлементы, которые постоянно присутствуют в организме и для которых установлена их исключительная роль в обеспечении жизнедеятельности. Токсичные и малоизученные микроэлементы не входят в число эссенциальных микроэлементов. К ним относится большая группа элементов, которые в микроколичествах постоянно присутствуют в организме, но их биологическая роль изучена ещё недостаточно, многие из этих элементов обладают относительно высокой токсичностью [6, 8].

Макроэлементы составляют 84,66% всего элементного состава корней одуванчика лекарственного (рис. 3). Основу макроэлементов составляет калий (более 9 мг/г), а также кальций и фосфор (более 2,4 мг/г) (рис. 1). В целом, по содержанию макроэлементов можно выстроить следующий ряд убывания: калий > фосфор > кальций > магний > натрий.

Эссенциальные микроэлементы составляют 12,66% общего минерального комплекса корней одуванчика лекарственного. Среди них наибольшее содержание отмечено для кремния (более 2 мг/г), железа (более 0,2 мг/г). Ряд убывания содержания эссенциальных микроэлементов в сырье выглядит следующим образом: кремний > железо > цинк > марганец > медь > кобальт > хром > ванадий > никель > литий > селен > молибден.

Содержание нормируемых тяжелых металлов и мышьяка в корнях одуванчика лекарственного соответствует требованиям нормативной документации (рис. 2) [1]. На долю свинца, ртути, кадмия и мышьяка приходится 0,01% общего минерального комплекса сырья.

Доля токсичных и малоизученных элементов в общем минеральном комплексе корней одуванчика лекарственного составляет 2,67%. Наибольшее содержание отмечено для алюминия (447,7 мкг/г), титана (26,6 мкг/г), стронция (17,1 мкг/г), бария (9,7 мкг/г), рубидия (3,4 мкг/г), олова (1,27 мкг/г).

Таблица 2. Содержание макроэлементов и эссенциальных микроэлементов в корнях одуванчика лекарственного

Элемент	Содержание элемента, мкг/г
Нормируемые токсичные микроэлементы	
Кадмий	0,034
Мышьяк	0,130
Ртуть	0,0025
Свинец	1,95
Всего	2,12
Другие токсичные и малоизученные элементы	
Алюминий	447,7
Барий	9,69
Бериллий	0,015
Вольфрам	0,025
Висмут	0,005
Гадолиний	0,049
Галлий	0,15
Гафний	0,018
Германий	0,015
Гольмий	0,0053
Диспрозий	0,031
Европий	0,0069
Золото	0,0025
Иттербий	0,016
Иттрий	0,17
Лантан	0,23
Лютеций	0,0025
Неодим	0,28
Ниобий	0,06
Олово	1,27
Празеодим	0,054
Рубидий	3,39
Самарий	0,045
Серебро	0,021
Скандий	0,51
Стронций	17,1
Сурьма	0,019
Таллий	0,0105
Тантал	0,0042
Теллур	0,041
Тербий	0,0057
Титан	26,6
Торий	0,068
Тулий	0,004
Уран	0,019
Цезий	0,042
Церий	0,46
Цирконий	0,61
Эрбий	0,015
Всего	508,76

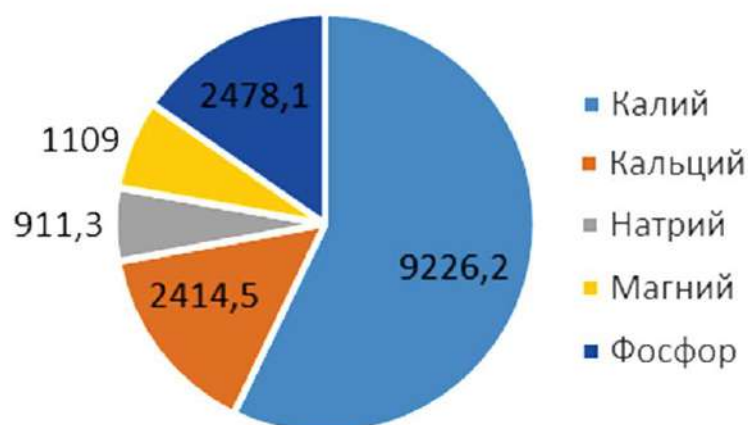


Рис. 1. Содержание макроэлементов в корнях одуванчика лекарственного, мкг/г

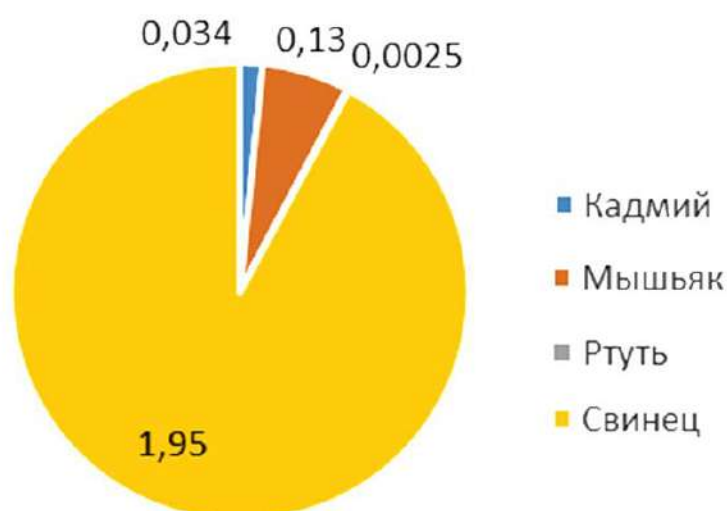


Рис. 2. Содержание нормируемых микроэлементов в корнях одуванчика лекарственного, мкг/г

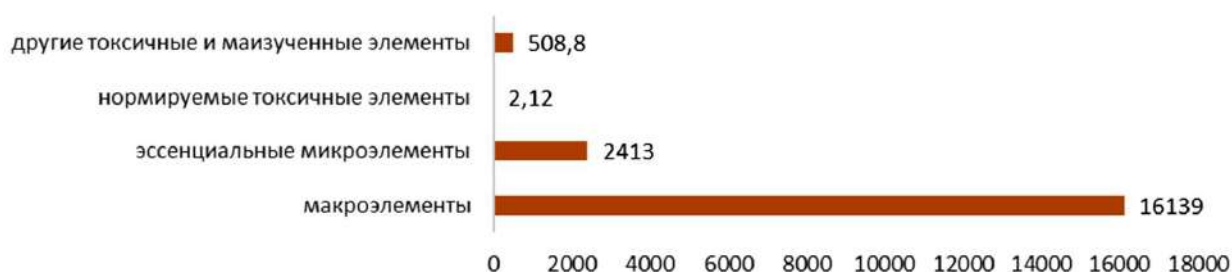


Рис. 3. Содержание основных групп биологически значимых элементов в корнях одуванчика лекарственного, мкг/г

Заключение

Результаты исследования показали богатый макро- и микроэлементный состав корней одуванчика лекарственного, заготовленных в Воронежской области. Полученные данные представляют интерес и могут служить основой для проведения дальнейших исследований с целью использования их результатов в медицинской и фармацевтической практике для создания лекарственных препаратов и биологически активных добавок для коррекции физиологических норм содержания элементов в организме человека. Выявлено, что содержание безусловно токсичных тяжелых металлов и мышьяка не превышает нормативов, установленных для оценки качества лекарственного растительного сырья. В целом, по содержанию макроэлементов можно выстроить следующий ряд убывания: калий > фосфор > кальций > магний > натрий. Ряд убывания содержания эссенциальных микроэлементов в сырье выглядит следующим образом: кремний > железо > цинк > марганец > медь > кобальт > хром > ванадий > никель > литий > селен > молибден. Отмечено относительно высокое содержание алюминия.

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. V. 4. Moscow: FEMB, 2018. – 1883 p. (in Russian)*]
2. Гравель И.В., Иващенко Н.В., Самылина И.А. Микроэлементный состав спазмолитического сбора и его компонентов // Фармация. – 2011. – №1. – С. 9-11. [Gravel' I.V., Ivashchenko N.V., Samylina I.A. *Farmaciya. Pharmacy. – 2011. – N1. – P. 9-11. (in Russian)*]
3. Гудкова А.А., Чистякова А.С., Сливкин А.И., Сорокина А.А. Сравнительное изучение минерального комплекса травы горца почечуйного (*Polygonum persicaria* L.) и горца войлочного (*Persicaria tomentosa* (Schrank) E.P. Bicknell) // Микроэлементы в медицине. – 2019. – № 1. – С. 35-42. [Gudkova A.A., Chistyakova A.S., Slivkin A.I., Sorokina A.A. *Mikroelementy v medicine. Trace elements in medicine. – 2019. – N1. – P. 35-42. (in Russian)*]
4. Куркин В.А. Фармакогнозия / А.В. Куркин. – Самара: Офорт, 2004. – 1179. [Kurkin V.A. *Farmakognosiya. Pharmakognosiya. Samara: Ofort, 2004. – 1179 p. (in Russian)*]
5. Медицинская элементология / А.В. Скальный, М.Г. Скальная, А.А. Киричук, А.А. Тиньков. – Москва: Наука, 2021. – 199 с. [Skal'nyj A.V., Skal'naya M.G., Kirichuk A.A., Tin'kov A.A. *Medicinskaya elementologiya. Medical elementology. – Moscow: Nauka, 2021. – 199 p. (in Russian)*]
6. Пецуха В.С., Чебыкин Е.П., Федосеева Г.М. Изучение элементного состава крапивы коноплевой // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – №6. – С. 88-90. [Pecuha V.S., Chebykin E.P., Fedoseeva G.M. *Sibirskij medicinskij zhurnal. Siberian Medical Journal. – 2008. – N6. – P. 88-90. (in Russian)*]
7. Скальный А.В. Микроэлементы: бодрость, здоровье, долголетие. – Москва: Перо, 2019. – 294 с. [Skal'nyj A.V. *Mikroelementy: bodrost', zdorov'e, dolgoletie. Trace elements: vigor, health, longevity. – Moscow: Pero, 2019. – 294 p. (in Russian)*]
8. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементология – новый термин или новое научное направление? // Вестник ОГУ. – 2005. – №2. – С. 4-8. [Skal'nyj A.V., Rudakov I.A. *Vestnik OGU. Vestnik OSU – 2005. – N2. – P. 4-8. (in Russian)*]
9. Тринеева О.В., Сливкин А.И. Исследование микроэлементного состава листьев крапивы двудомной // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2015. – № 22. – С. 169-174 [Trineeva O.V., Nauchnye vedomosti BelGU. Seriya: Medicina. Farmaciya. Scientific statements of BelSU. Series: Medicine. Pharmacy. – 2015. – N22. – P. 169-174. (in Russian)]
10. Тринеева О.В., Сливкин А.И., Дортгульев Б. Исследование микроэлементного состава плодов облепихи крушиновидной // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2015. – № 2. – С. 124-128. [Trineeva O.V., Slivkin A.I., Dortgulyev B. *Vestnik VGU. Seriya: Himiya. Biologiya. Farmaciya. Bulletin of VSU. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy. – 2015. – N2. – P. 124-128. (in Russian)*]

Информация об авторе

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.

УДК 615.072

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2022.2.24

EDN: TBBLSK

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ГРУДНОГО СБОРА №1© Кахраманова С.Д.^{1,3}, Боков Д.О.^{1,2}, Самылина И.А.¹¹Первый Московский государственный медицинский университет им И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2²ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи, Россия, 109240, Москва, Устьинский проезд, 2/14³Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Россия, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2*Резюме*

Цель. Определение основных критериев и направлений по стандартизации лекарственного растительного препарата – грудного сбора №1, который зарегистрирован и свободно реализуется на территории Российской Федерации.

Методы. Для достижения поставленной цели нами был выполнен поиск и анализ необходимой информации по теме исследования в различных источниках научной литературы – электронных библиотеках Scopus, Web of Science, PubMed, Google Scholar, Epub, Elibrary, Российская Государственная Библиотека, БД ЦНМБ «Российская Медицина», КиберЛенинка. Для составления обзора использовались как отечественные, так и зарубежные научные статьи.

Результаты. Грудной сбор №1 состоит из корней алтея (40%), травы душицы (20%) и листьев мать-и-мачехи (40%). Данный комплексный лекарственный растительный препарат относится к группе отхаркивающих средств, также обладает противовоспалительным действием. В обзоре рассмотрены данные по изучению химического состава лекарственного растительного сырья, входящего в состав сбора, их фармакологической активности, а также даны рекомендации по возможному совершенствованию методов анализа биологических активных соединений компонентов сбора. Также предложены методы анализа самого сбора, позволяющие оценить его качество.

Заключение. Несмотря на активное использование сбора в медицине его изучению уделено недостаточно внимания: контроль качества препарата в данный момент времени проводится без применения современных методов анализа. В научной литературе присутствуют исчерпывающие данные о химическом составе, фармакологической активности и применению в медицине, а также о методах стандартизации лекарственного растительного сырья, входящего в состав сбора, данные по самому грудному сбору №1 отрывочные и не носят систематического характера. Соответственно, изучение грудного сбора №1, рассмотрение вопросов по совершенствованию методов его стандартизации является актуальными задачами.

Ключевые слова: грудной сбор №1, листья мать-и-мачехи, трава душицы, корни алтея, полисахариды, флавоноиды, биологически активные соединения

QUALITY CONTROL IMPROVEMENT OF PECTORAL SPECIES N1

Kakhramanova S.D.^{1,3}, Bokov D.O.^{1,2}, Samylina I.A.¹¹Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation, 8 Trubetskaya St., bldg. 2, Moscow, Russian Federation, 119991²Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russian Federation, 2/14 Ustyinsky pr., Moscow, Russian Federation, 109240³The Federal State Budgetary Institution "Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8/2 Petrovskiy Blvd, Moscow, Russian Federation, 127051*Abstract*

Objective. Consideration of issues related to the standardization of mixed herbal drug – pectoral species No. 1, that is registered on the Russian Federation territory and is freely sold in pharmaceutical market.

Methods. This study is based on the review of available scientific literature on the topic.

Results. The pectoral species No 1 consist of marshmallow roots (40%), oregano herb (20%) and coltsfoot leaves (40%). This herbal drug belongs to the expectorants group, and also has anti-inflammatory effects. The review considers data on the study of the crude herbal drugs included in the PS No1 chemical composition, their pharmacological activity, as well as recommendations for possible methods improvement for the PS No1 components biological active compounds analysis. Methods for analyzing the PS No1 itself are also proposed, which make it possible to assess its quality.

Conclusion. Despite the pectoral species active use in medicine, insufficient attention has been paid to its study: quality control of this crude herbal drug at a given time is carried out without the use of modern methods of analysis. The scientific literature contains comprehensive data on the chemical composition, pharmacological activity and use in medicine, as well as on the methods of standardization of crude herbal drugs that are part of the herbal drug, data on this herbal drug are fragmentary and not systematic. Accordingly, the study of pectoral species No 1, consideration of issues on improving the methods of its standardization are urgent tasks.

Keywords: pectoral species No 1, coltsfoot leaves, oregano herb, marshmallow roots, polysaccharides, flavonoids, biologically active compounds

Введение

На территории Российской Федерации зарегистрировано большое количество лекарственного растительного сырья (ЛРС) и лекарственных растительных препаратов (ЛРП) на его основе [8], которые используются для комплексной терапии различных заболеваний, в том числе и бронхолёгочных. Безусловно, полная замена синтетических ЛП растительными невозможна, но доступность и дешевизна, широкий спектр действия, возможность длительного приёма без возникновения толерантности, высокая степени безопасности при достаточной эффективности дают возможность лекарственным растительным препаратам присутствовать на рынке.

Стандартизация ЛРС и ЛРП является гарантией их качества, а также эффективного и безопасного применения. Вопросы контроля качества и стандартизации отечественных ЛРС и ЛРП остаются актуальными ввиду сохранения использования растительных препаратов, а также увеличения количества новых комплексных препаратов, представляющих комбинации ЛРС в различных пропорциях. Комплексные лекарственные растительные препараты, например лекарственные растительные сборы, обладают большим количеством фармакологических эффектов по сравнению с монопрепаратами вследствие наличия нескольких растений с различными основными группами биологических активных соединений (БАС). В последнее время замечена тенденция к производству комплексных лекарственных растительных препаратов [15], в том числе и для терапии бронхолёгочных заболеваний. Одним из перспективных для изучения ЛРП из группы отхаркивающих средств растительного происхождения является грудной сбор №1 (ГС №1).

Грудной сбор №1 – это лекарственный растительный препарат, включающий листья мать-и-мачехи, корни алтея и траву душицы. Сбор используется для приготовления настоя, оказывающего отхаркивающее и противовоспалительное действия. Грудной сбор №1 (рис. 1) состоит из листьев мать-и-мачехи (40%), корней алтея (40%) и травы душицы (20%) [9].

Грудной сбор №1 (рис. 2) выпускается в пачках картонных с внутренним пакетом (сбор измельчённый) и в фильтр-пакетах (сбор-порошок). Лекарственное растительное сырьё, входящее в состав сбора, активно применяется на рынке РФ и служит для производства лекарственных растительных препаратов «Алтея корни», «Душицы трава», «Мать-и-мачехи листья»; на их основе разработаны различные экстракты. Стоит отметить, что корни алтея входят в состав грудного сбора №3, капель «Тонзилгон Н»; на основе экстракта корней алтея выпускаются таблетки «Мукалтин», сироп алтея, «Микстура от кашля сухая» в виде порошка для приготовления раствора для приёма внутрь. Листья мать-и-мачехи входят в состав отхаркивающего сбора и грудного сбора №2, а экстракт – сиропа «Бронхинол». Трава душицы входит в состав комплексных препаратов «Уролесан», «Урохол», «Бальзам Московия», «Бальзам "Первопрестольный"», «Демидовский сироп», «Успокоительный сбор №3» [8]. В таблице 1 представлены препараты, зарегистрированные на рынке Российской Федерации, которые изготавливаются на основе составляющего грудной сбор №1 сырья.



Рис. 1. Компонентный состав грудного сбора №1

Несмотря на использование сбора в медицинской практике и активную реализацию через аптечные учреждения, вопросам его стандартизации уделялось недостаточно внимания, в доступной научной литературе отсутствуют данные фитохимического изучения групп БАС самого сбора, присутствует информация о химическом составе только входящего в его состав ЛРС. Согласно литературным данным, основной группой биологически активных соединений ГС №1 являются полисахариды. Немаловажный вклад в фармакологический эффект вносят фенольные соединения – флавоноиды, дубильные вещества, гидроксикоричные кислоты и др. группы БАС. На данный момент в фармакопейных статьях [7] на отдельные компоненты ГС №1 описаны методики количественного определения, требующие доработки, на сам сбор монография в ведущих государственных фармакопеях отсутствует. Перечисленные факторы актуализируют проведение изучения БАС данного сбора с применением современных физико-химических методов анализа.



Рис. 2. Грудной сбор №1: А – измельченный, Б – порошок в фильтр-пакетах

Таблица 1. Монопрепараты на основе компонентов грудного сбора №1, зарегистрированные на территории Российской Федерации

Международное непатентованное наименование препарата (Торговое наименование препарата)	Форма выпуска	Производитель	Фармакологическое действие
Лекарственные препараты на основе корней/травы алтея			
Алтея лекарственного корни («Алтея корни»)	Корни измельченные; корни цельные	1. АО "Красногорсклексредства", 2. ФГУП "НПО "Микроген" Минздрава России, 3. ООО Фирма "Здоровье", 4. ООО "ТКФ "Фитофарм"	Настой корней алтея обладает рефлекторным отхаркивающим, а также местным противовоспалительным действием; снижает вязкость бронхиального секрета [2].
Алтея лекарственного корней экстракт («Алтея сироп», «Алтея сироп-АКОС», «Мукалтинекс», «Мукалтишка»)	Сироп	1. ООО "БЭГРИФ", 2. ООО "Тулская фармацевтическая фабрика", 3. ОАО "Флора Кавказа", 4. ООО "Женел РД", 5. ОАО "Синтез", 6. ЗАО "ВИФИТЕХ", 7. ОАО "Фармстандарт-Лексредства"	Сироп алтея обладает рефлекторным отхаркивающим, а также местным противовоспалительным действием, снижает вязкость бронхиального секрета [3].
Алтея лекарственного травы экстракт («Мукалтин», «Мукалтин-ЛекТ», «Мукалтин Медисорб»)	Таблетки, таблетки диспергируемые	1. ЗАО "ВИФИТЕХ", 2. ОАО "Фармстандарт-УфаВИТА", 3. ЗАО "Московская фармацевтическая фабрика", 4. ОАО "Уралбиофарм"	Обладает отхаркивающими свойствами - за счёт рефлекторной стимуляции усиливает активность мерцательного эпителия и перистальтику дыхательных бронхов в сочетании с усилением секреции бронхиальных желёз [14].
Лекарственные препараты на основе травы душицы обыкновенной			
Душицы обыкновенной трава («Душицы трава»)	Трава цельная, трава измельченная, трава порошок, трава порошок и гранулы резано-прессованные	1. ООО Фирма "Фито-Бот", 2. ООО "Лек С+", 3. АО "Иван-чай", 4. АО "Красногорсклексредства"	Настой оказывает отхаркивающее, желчегонное, диуретическое, седативное действия. Усиливает перистальтику кишечника, повышает аппетит и секрецию желудочного сока, обладает умеренными противомикробными свойствами [11].
Лекарственные препараты на основе листьев мать-и-мачехи			
Мать-и-мачехи обыкновенной листья («Мать-и-мачехи листья»)	Листья цельные, листья измельченные	1. ООО Фирма "Фито-Бот", 2. ФГУП "НПО "Микроген" Минздрава России, 3. ООО Фирма "Здоровье", 4. АО "Красногорсклексредства", 5. АО "Ст.-Медифарм"	Настой оказывает отхаркивающее, слабое противовоспалительное действия. Слизи (полисахариды), органические кислоты, сапонины, способствуют разжижению вязкого отделяемого в верхних дыхательных путях, улучшению отхождения мокроты. Благодаря высокому содержанию слизи препарат оказывает обволакивающее действие на слизистые оболочки полости рта и горла, предохраняя их от раздражения [12].

Таким образом, целью настоящего информационно-аналитического исследования явилась актуализация информации о грудном сборе №1, изучение возможности и направлений совершенствования методов фармакопейного анализа сбора и его компонентов, а также анализ существующей нормативной документации и литературных данных, необходимых для разработки

показателей качества грудного сбора №1 с учётом принципов сквозной стандартизации, а также внесения изменений в существующие ФС на компоненты сбора.

Химический состав компонентов грудного сбора №1

Как уже было сказано, в литературе присутствуют данные об изучении состава групп БАС компонентов сбора. Трава душицы обыкновенной содержит широкий спектр БАС, включая фенольные гликозиды, флавоноиды, дубильные вещества, стерины и большое количество терпеноидов [29]. Последние же содержатся в большом количестве в эфирном масле данного растения - исследователями из России были обнаружены β -кариофиллен, гермакрен-D, цис- β -оцимен, транс- β -оцимен, сабинен и 1,8-цинеол. Также в ходе исследования был сформулирован вывод, что компонентный состав конечного эфирного масла сильно зависит от времени его выделения [4]. В результате изучения полифенольных соединений травы душицы обыкновенной были обнаружены флавоноиды (кверцетин, лютеолин, кемпферол и их гликозиды), а также гидроксикоричные кислоты (розмариновая кислота) [22, 19, 26].

На сегодняшний день в листьях мать-и-мачехи выделено и идентифицировано около 150 веществ. Компонентный состав растения состоит из таких групп соединений, как сесквитерпены, тритерпеноиды, флавоноиды, фенольные соединения, хромоны и их производные, азотсодержащие соединения и другие [20]. Листья мать-и-мачехи содержат горькие гликозиды, полисахариды, органические кислоты, фитостерины, сапонины, каротиноиды, а также терпены, флавоноиды и азотсодержащие соединения [25, 27, 30].

Корни и трава алтея лекарственного содержат многие группы БАС, включая полисахариды (пектины, слизи и др.), флавоноиды, органические кислоты, кумарины, фитостерины, дубильные вещества, аминокислоты [6, 18].

Фармакологические исследования

Грудной сбор №1 зарегистрирован как отхаркивающее средство растительного происхождения. Сбор используется для приготовления настоя, оказывающего отхаркивающее и противовоспалительное действия [9]. Многогранными фармакологическими эффектами отличаются водные извлечения отдельных компонентов сбора. Так, настой листьев мать-и-мачехи оказывает слабое противовоспалительное и отхаркивающее действие, способствуя разжижению вязкого отделяемого дыхательных путей, улучшению отхождения мокроты [13]. Настой корней алтея оказывает обволакивающее, смягчающее, отхаркивающее, противовоспалительное действие [1]. Настой травы душицы оказывает отхаркивающее, желчегонное, мочегонное и седативное действие. Усиливает перистальтику кишечника и повышает секрецию желудочного сока, обладает умеренными противомикробными свойствами [10].

Стандартизация сбора и его компонентов

В настоящее время проводится активное внедрение фармакопейных статей, а также совершенствование нормативной документации производителей на комплексные лекарственные растительные препараты. Как уже было сказано, монография на грудной сбор №1 отсутствует в ведущих фармакопеях, а его состав включает в себя фармакопейное ЛРС, методы анализа качества которого не позволяют в полной мере подтвердить наличие групп БАС, присущих данному сырью, и требуют доработки. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания (ГФ РФ XIV) регламентирует определение подлинности основной группы БАС листьев мать-и-мачехи, корней алтея качественными реакциями. В ФС также приводятся ТСХ методики идентификации флавоноидов в траве душицы и листьях мать-и-мачехи с использованием стандартного образца рутина. Учитывая то, что в листьях мать-и-мачехи содержатся кофейная ($1867,34 \pm 3,12$ мкг/г), 3,4-гидроксibenзойная ($112,6$ мкг/мг) и галловая ($2,8$ мкг/г) кислоты [30], целесообразным является внесение в ФС методики определения фенолокислот и дубильных веществ с использованием стандартов кофейной и галловой кислот соответственно. Мажорными флавоноидами травы душицы является лютеолин и его гликозиды [28] (в ФС на траву душицы обыкновенной количественное определение суммы флавоноидов проводится в пересчёте на лютеолин), поэтому рекомендуется включить в раздел определения биологически активных веществ методом ТСХ данной ФС стандартный образец лютеолина. В корнях алтея также содержатся флавоноиды (рутин, кверцетин) [23], поэтому уместным можно считать включение ТСХ-методики определения этих компонентов в раздел определения биологически активных веществ в ФС.

Говоря о количественном определении основных БАС компонентов, в существующих ФС также имеются аспекты, которые могут быть изменены и усовершенствованы. Например, в

фармакопейной статье на сырьё мать-и-мачехи (основные компоненты ПСХ – инулин, декстрин) приводится методика количественного определения суммы ПСХ и свободных сахаров в пересчёте на глюкозу методом спектрофотометрии в видимой области спектра в максимуме поглощения при длине волны 470 нм. В то же время в данной ФС приведена ТСХ методика идентификации флавоноидов, т.е. они также являются одной из основных групп БАС данного ЛРС, соответственно, рекомендуется включить в ФС количественное определение суммы флавоноидов в пересчёте на рутин. В корнях алтея (основные компоненты ПСХ – пентозаны и гексозаны, дающие при гидролизе пентозу, галактозу и декстрозу), согласно ФС, количественно определяется сумма экстрактивных веществ, извлекаемых водой (в соответствии с ОФС «Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» методом холодного настаивания), следовательно, определение отдельных групп БАС не проводится. На траву душицы ФС предлагает количественное определение суммы флавоноидов в пересчёте на лютеолин спектрофотометрическим методом при длине волны 400 нм, а также содержание эфирного масла (перегонка с водяным паром). Следует принимать во внимание, что вклад в формирование фармакологических эффектов препарата на основе травы душицы – настоя – вносят не только флавоноиды, но и дубильные вещества.

Краткая информация по стандартизации сырья компонентов грудного сбора №1 представлена в табл. 2.

Таблица 2. Стандартизация ЛРС компонентов грудного сбора №1 согласно ГФ РФ XIV издания

Объект	Раздел Фармакопейной статьи		
	Подлинность		Количественное определение
	Качественные реакции	Тонкослойная хроматография	
Листья мать-и-мачехи	Реакция со спиртом 96 % (полисахариды); Реакция с 0,5 % раствором карбазола и серной кислотой концентрированной (галактуроновая кислота)	Флавоноиды (стандартный образец рутина)	Сумма полисахаридов и свободных сахаров в пересчёте на глюкозу – спектрофотометрия (пикриновый метод)
Трава душицы обыкновенной	-	Флавоноиды (стандартный образец рутина)	Сумма флавоноидов в пересчёте на лютеолин – спектрофотометрия; Эфирное масло – перегонка с водяным паром
Корни алтея	Реакция с 10% раствором натрия гидроксида (слизь); Реакция с раствором йода (крахмал)	-	Экстрактивные вещества, извлекаемые водой – гравиметрия

При подготовке проекта ФС на грудной сбор №1 необходимо учитывать принципы сквозной стандартизации, а также то, что сбор является комплексным растительным препаратом (3 компонента ЛРС). Благодаря содержанию в составе сбора травы душицы, листьев мать-и-мачехи и корней в водном извлечении присутствует несколько групп БАС: полисахариды и полифенольные соединения (флавоноиды, ГК и фенолоксиолы, дубильные вещества). В разделе «Определение биологически активных веществ» можно рассматривать включение таких фрагментов, как ТСХ методики определения флавоноидов (с использованием СО рутина и лютеолина), основных компонентов полисахаридного комплекса после его гидролиза, качественные реакции на слизи, полисахариды, галактуроновою кислоту, дубильные вещества. Раздел «Количественное определение» должен содержать описание методик определения содержания основных групп БАС (не менее двух, в оптимальном варианте – не менее трёх) в сборе. Перспективными являются разработка и валидация методик определения полисахаридов в сборе двумя альтернативными методами – СФМ и ВЭЖХ, а также количественное определение флавоноидов (СФМ в пересчёте на лютеолин) и дубильных веществ (в соответствии с ОФС «Определение содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах»). Для определения дубильных веществ в ОФС представлены два метода – титриметрия и спектрофотометрия, причём последний является предпочтительным. Однако выполнение методики, указанной для СФМ определения дубильных веществ, является несколько затруднительным, т.к. предполагается использование дорогого реактива – кожного порошка, а

также стандартных образцов пирогаллола и катехина. Для компонентов и самого сбора более уместным является использование стандартов, которые входят в состав ЛРС, соответственно, пересчет суммы дубильных веществ следует проводить на галловую кислоту или танин. Для оценки качества грудного сбора №1 как фармацевтической субстанции растительного происхождения, используемой для изготовления экстрактов и настоек проект ФС на грудной сбор №1 должен включать определение содержания экстрактивных веществ, извлекаемых водой (в соответствии с ОФС «Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах»).

Многие исследователи занимались разработкой или сравнительным анализом спектрофотометрических методик количественного определения полисахаридов в ЛРС и ЛРП [16]. Аналогично СФМ достаточно перспективными методами определения полисахаридов и отдельных составляющих ПСХ-комплекса в ЛРС являются высокоэффективная жидкостная хроматография и капиллярный электрофорез. Так, уже разработаны методики определения инулина в ЛРС и ЛРП методом ВЭЖХ [17, 5], а также определения сахарозы, глюкозы и фруктозы методом капиллярного электрофореза [21, 24].

Заключение

Таким образом, в ходе информационно-аналитического обзора было выявлено отсутствие данных фитохимического изучения грудного сбора №1 – имеются лишь результаты исследований групп БАС лекарственного растительного сырья, входящего в состав сбора. Выявлено, что требуются дальнейшие исследования в области стандартизации грудного сбора №1, изучения всех групп БАС, входящих в сбор, разработка и валидация высокоспецифичных и селективных современных методик определения основной группы – ПСХ и полифенольных соединений – в сборе, как качественно, так и количественно. Обобщение результатов, полученных в ходе будущих исследований грудного сбора №1, для включения их в проект ФС, является также актуальной задачей.

Литература (references)

1. Алтея корни // Государственный реестр лекарственных средств 2021 [Электронный ресурс]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения 17.04.2021). [Marshmallow roots // State register of medicines. [Electronic resource]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (access date 17.04.2021). (In Russian)]
2. Алтея корни. АО «Красногорсклексредства» // Государственный реестр лекарственных средств 2021 [Электронный ресурс]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3c629ed2-b776-47a3-a42a-67fe6be357fd&t= (дата обращения 15.04.2021 г.). [Marshmallow roots. JSC “Krasnogorskleksredstva” // State Register of Medicines 2021. [Electronic resource]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3c629ed2-b776-47a3-a42a-67fe6be357fd&t= (access date 15.04.2021). (In Russian)]
3. Алтея сироп. ООО «БЭГРИФ» // Государственный реестр лекарственных средств 2021 [Электронный ресурс]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e1a20788-9ba9-4e67-8616-936b38e3ca70&t= (дата обращения 15.04.2021 г.). [Marshmallow syrup. LLC “BAGRIF” // State Register of Medicines 2021. [Electronic resource]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e1a20788-9ba9-4e67-8616-936b38e3ca70&t= (access date 15.04.2021). (In Russian)]
4. Алякин А.А., Ефремов А.А., Качин С.В., Данилова О.О. Фракционный состав эфирного масла душицы обыкновенной Красноярского края // Химия растительного сырья. 2010;1:99-104. [Alyakin A.A., Efremov A.A., Kachin S.V., Danilova O.O. Fractional composition of oregano essential oil in Krasnoyarsk Territory // *Khimiya rastitel'nogo syr'ya* (Chemistry of Plant Raw Materials). – 2010. – 1. – P. 99-104. (In Russian)]
5. Боков Д.О., Хромченкова Е.П., Сокуренок М.С., Васильев А.В., Бессонов В.В. Разработка методики определения инулина в цикории растворимом натуральном после ферментативного гидролиза методом высокоэффективной жидкостной хроматографии // Вопросы питания. – 2017. – 86(5). – 50-55. [Bokov D.O., Khromchenkova E.P., Sokurenko M.S., Vasiliev A.V., Bessonov V.V. Development of a method for the determination of inulin in soluble natural chicory after enzymatic hydrolysis by high performance liquid chromatography // *Voprosy pitaniya*. – 2017. – 86(5). – P. 50-55. (In Russian)]
6. Голубева И.С., Сорокина А.А. Исследования по стандартизации сырья и водных извлечений алтея // Фармация. – 2007. – №1. – С. 30-33. [Golubeva I.S., Sorokina A.A. Research on the standardization of marshmallow crude herbal drugs and water extracts // *Pharmaciya*. – 2007. – №1. – P. 30-33. (In Russian)]

7. Государственная фармакопея РФ XIV изд. [Электронный ресурс]. URL: <http://femb.ru/feml> (дата обращения 24.03.2021). [State Pharmacopoeia of Russian Federation XIV ed. [Electronic resource]. URL: <http://femb.ru/feml> (access date 24.03.2021). (In Russian)]
8. Государственный реестр лекарственных средств 2021. [Электронный ресурс]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> (дата обращения 10.04.2021 г.). [State Register of Medicines 2021. [Electronic resource]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> (date of access 10.04.2021). (In Russian)]
9. Грудной сбор №1 // Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения 16.03.2021). [Pectoral species No 1 // State register of medicines. [Electronic resource]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (access date 16.03.2021). (In Russian)]
10. Душицы обыкновенной трава // Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения 17.04.2021). [Oregano herb // State register of medicines. [Electronic resource]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (access date 17.04.2021). (In Russian)]
11. Душицы трава. АО "Красногорсклексредства" // Государственный реестр лекарственных средств 2021 [Электронный ресурс]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=abb61104-5770-4017-842b-957e80a9bc47&t= (дата обращения 15.04.2021 г.). [Oregano herb. JSC "Krasnogorskleksredstva" // State Register of Medicines 2021. [Electronic resource]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=abb61104-5770-4017-842b-957e80a9bc47&t= (access date 15.04.2021 г.). (In Russian)]
12. Мать-и-мачехи листья. АО "Красногорсклексредства" // Государственный реестр лекарственных средств 2021 [Электронный ресурс]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=349ca3ac-e906-4eec-8df0-41f86b5589d3&t= (дата обращения 15.04.2021 г.). [Coltsfoot leaves. JSC "Krasnogorskleksredstva" // State Register of Medicines 2021. [Electronic resource]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=349ca3ac-e906-4eec-8df0-41f86b5589d3&t= (access date 15.04.2021 г.). (In Russian)]
13. Мать-и-мачехи обыкновенной листья // Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения 17.04.2021). [Coltsfoot leaves // State register of medicines. [Electronic resource]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (access date 17.04.2021). (In Russian)]
14. Мукалтин. ЗАО "Московская фармацевтическая фабрика" // Государственный реестр лекарственных средств 2021 [Электронный ресурс]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=de5ba1b5-74d8-452c-98c7-2926875083d2&t= (дата обращения 15.04.2021 г.). [Mukaltin. CJSC "Moscow Pharmaceutical Factory" // State Register of Medicines 2021. [Electronic resource]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=de5ba1b5-74d8-452c-98c7-2926875083d2&t= (access date 15.04.2021 г.). (In Russian)]
15. Сведения о лекарственных средствах, вводимых в гражданский оборот в Российской Федерации // Росздравнадзор. [Электронный ресурс]. URL: <https://roszdravnadzor.gov.ru/services/turnover> (дата обращения 25.06.2021 г.). [Information about medicines introduced into civil circulation in the Russian Federation. Roszdravnadzor. [Electronic resource]. URL: <https://roszdravnadzor.gov.ru/services/turnover> (access date 25.06.2021). (In Russian)]
16. Тринеева О.В. Сравнительная характеристика определения сахаров различными методами в листьях крапивы двудомной. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2020. – 9(2). – P. 91-97. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-2-91-97>. [Trineeva O.V. Comparative Characteristics of Sugar Determination by Different Methods in Leaves of Nettle. Drug development & registration. – 2020. – 9(2). – P. 91-97. (In Russian) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-2-91-97>]
17. Хасанов В.В., Рыжова Г.Л., Слизов Ю.Г., Хасанов Вч.В. Количественное определение инулина в сухих водных экстрактах из корней одуванчика и лопуха // Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья: материалы IV Всероссийской конференции (г. Барнаул, 21–23 апреля 2009 г.), в 2 кн. / под ред. Н.Г. Базарновой, В.И. Маркина. Барнаул: Изд-во Алт. ун-та. – 2009. – 2. – P. 76-78. [Khasanov V.V., Ryzhova G.L., Slizhov Yu.G., Khasanov Vch.V. Quantitative determination of inulin in dry aqueous extracts from dandelion and burdock roots // New advances in the chemistry and chemical technology of plant raw materials: materials of the IV All-Russian conference (Barnaul, April 21–23, 2009). in 2 books. / ed. N.G. Bazarnova, V.I. Markin. Barnaul: Publishing house Alt. un-that. – 2009. – 2. – P. 76-78. (In Russian)]
18. Al-Snafi A. E. The pharmaceutical importance of *Althaea officinalis* and *Althaea rosea*: A review // International Journal of Pharmaceutics. – 2013. – V.5.,N3. – P. 1387-1385.
19. Bokov D.O., Nizamova L.A., Morokhina S.L. et al. Pharmacognostic studies of *Origanum* L. species Medicinal plant raw materials // Research Journal of Pharmacy and Technology. – 2020. – V.13, N9. – P. 4365-4372.
20. Chen S., Dong L., Quan H., Zhou X., Ma J., Xia W., Zhou H., Fu X. A review of the ethnobotanical value, phytochemistry, pharmacology, toxicity and quality control of *Tussilago farfara* L. (coltsfoot) // Journal of Ethnopharmacology. – 2020. – P. 113478.
21. Gamini A., Coslovi A., Toppazzini M. et al. Use of Capillary Electrophoresis for Polysaccharide Studies and Applications. In: Schmitt-Kopplin P. (eds) Capillary Electrophoresis. Methods in Molecular Biology, V. 1483

- Humana Press, New York, NY, 2016. DOI: 10.1007/978-1-4939-6403-1_17
22. Hanganu D. et al. Research on enzyme inhibition potential and phenolic compounds from *Origanum vulgare* ssp. *vulgare* // Farmacia. – 2020. – N68. – P. 1075-1080.
 23. Kadhum H. H., Abd A. H., Al-Shammari A. M. HPLC analysis and chemical composition identification of isolated flavonoid fraction of *Althaea officinalis* from Iraq // AIP Conference Proceedings. AIP Publishing LLC. – 2019. – 2123(1). – P. 020045.
 24. Kinoshita M., Shiraishi H., Muranushi C., Mitsumori N., Ando T., Oda Y., Kakehi K. Determination of molecular mass of acidic polysaccharides by capillary electrophoresis // Biomedical Chromatography. – 2002. – 16(2). – P. 141-145.
 25. Liu K.Y., Zhang T.J., Gao W.Y., Chen H.X., Zheng Y.N. Phytochemical and pharmacological research progress in *Tussilago farfara* // China journal of Chinese materia medica. – 2006. – №31(22). – P. 1837-1841.
 26. Nikolova M., Dzhurmanski A., Berkov S. Exudate Compounds of *Origanum* Species. 1st International Electronic Conference on Biological Diversity, Ecology and Evolution session Chemical Diversity and Chemical Ecology (12 March 2021). – 2021.
 27. Norani M., Ebadi M. T., Ayyari M. Volatile constituents and antioxidant capacity of seven *Tussilago farfara* L. populations in Iran // Scientia Horticulturae. – 2019. – V.257. – P. 108635.
 28. Oniga I. et al. *Origanum vulgare* ssp. *vulgare*: Chemical composition and biological studies // Molecules. – 2018. – 23(8). – P. 2077.
 29. Pezzani R., Vitalini S., Iriti M. Bioactivities of *Origanum vulgare* L.: an update // Phytochemistry reviews. 2017. Т.16. №.6. С. 1253-1268.
 30. Stoyanova M. A., Perifanova-Nemska M. N. Biologically active compounds from *Tussilago farfara* L // IOP Conference Series: Materials Science and Engineering. IOP Publishing. – 2021. – 1031(1). – P. 012103.

Информация об авторах

Кахраманова Сабина Джейхуновна – аспирант кафедры фармацевтического естествознания ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России. E-mail: ksd113@yandex.ru

Боков Дмитрий Олегович – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтического естествознания; доцент кафедры аналитической, физической и коллоидной химии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «ФИЦ питания и биотехнологии». E-mail: fmmsu@mail.ru

Самылина Ирина Александровна – член-корреспондент РАН, профессор, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтического естествознания ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). E-mail: lazndata@mail.ru

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.014:616.12-053.2

3.4.3 Организация фармацевтического дела

DOI: 10.37903/vsgma.2022.2.25

EDN: TBQITS

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ПОЛИТИКА В ОБЛАСТИ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ И ПОДРОСТКАМ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

© Крикова А.В., Соколовская В.В., Бекезин В.В., Козлов Р.С.

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

Цель. Изучить отдельные законодательные акты в области государственной политики в части оказания медицинской и фармацевтической помощи детям и подросткам в период пандемии новой коронавирусной инфекции в Российской Федерации, проанализировать распространенность, выявить эпидемиологические и клинические особенности COVID-19 у данной категории лиц в Смоленской области.

Методика. Методом контент-анализа были изучены законодательные акты, регулирующие порядок оказания медицинской и фармацевтической помощи детям и подросткам в период пандемии новой коронавирусной инфекции в Российской Федерации. Метод описательной статистики – простое обобщение данных, полученных в рамках выборочного исследования. Методом сплошной выборки изучено 54 истории болезни детей и подростков с COVID-19 (госпиталь №1 ОГБУЗ «Клиническая больница №1») за 2020 г.

Результаты. Государственная политика Российской Федерации в области оказания медицинской и фармацевтической помощи детям и подросткам в период пандемии новой коронавирусной инфекции представлена Указами и Распоряжениями Президента РФ, Федеральными законами, Постановлениями и Распоряжениями Правительства РФ. По данным «Роспотребнадзора» в 2020 г. было выявлено 888 случаев новой коронавирусной инфекции среди детей и подростков Смоленской области, что составило 5,2% в структуре общей заболеваемости. Оценивая сезонность распространения COVID-19, можно отметить, что она регистрировалась протяжении всего эпидемиологического сезона, с максимальными пиками в апреле (11,25%) и ноябре (8%). Минимальные показатели заболеваемости среди детского населения пришлись на август и декабрь и составили 2,5% и 1,25% соответственно.

Заключение. В Российской Федерации введены в действие нормативно-правовые документы, регламентирующие оказание медицинской и фармацевтической помощи в педиатрической практике и снижение рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19. В ходе проведенного исследования установлено, что в 61% случаев COVID-19 зарегистрирована в возрастной группе от 6 до 14 лет. Гендерное соотношение мальчиков к девочкам составило 1:1,1. В первые трое суток от дебюта заболевания 61% детей и подростков были госпитализированы в стационар. Коронавирусная инфекция у 64,8% детей и подростков в сезоне 2020 года протекала в форме ОРВИ. В 60% случаев отмечено, что заболевание протекало в средней степени тяжести. Интоксикационный синдром имел место у 58,1% больных (снижение эмоционального тонуса и аппетита, бледность кожных покровов, нарушение сна), у 66,6% детей и подростков имело место повышение температуры тела. В 2020 году поражения у детей и подростков затрагивали различные отделы респираторного тракта и имели клинические варианты течения, в частности, ринофаринготонзиллобронхит наблюдали в 44,2 % случаев. Пневмония, подтвержденная данными рентгенографии ОГК наблюдали в 35,2% случаев: в 8% случаев отмечалась левосторонняя пневмония; 40,1% – правосторонняя; 51,8% – двусторонняя пневмония. Средняя продолжительность пребывания больных в стационаре составила 14,7 койко-дня.

Ключевые слова: государственная политика, медицинская и фармацевтическая помощь, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, клинико-эпидемиологические аспекты

STATE POLICY ON MEDICAL AND PHARMACEUTICAL CARE FOR CHILDREN AND ADOLESCENTS DURING THE PANDEMIC OF NEW CORONAVIRUS INFECTION IN THE RUSSIAN FEDERATION

Krikova A.V., Sokolovskaya V.V., Bekezin V.V., Kozlov R.S.

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

Abstract

Objective. To study certain legislative acts in the field of state policy in terms of medical and pharmaceutical care for children and adolescents during the pandemic of a new coronavirus infection in the Russian Federation, to analyze the prevalence, to identify epidemiological and clinical features of COVID-19 in this category of persons in Smolensk region.

Methods. Legislative acts regulating the procedure of medical and pharmaceutical care for children and adolescents during the pandemic of a new coronavirus infection in the Russian Federation were studied using the method of content analysis. The method of descriptive statistics is a simple generalization of data obtained in a sample study. Fifty-four case histories of children and adolescents with COVID-19 (Clinical Hospital N1) for the year 2020 were studied by continuous sampling method.

Results. The state policy of the Russian Federation in the field of medical and pharmaceutical care for children and adolescents during the pandemic of new coronavirus infection is represented by Decrees and Orders of the President of the Russian Federation, Federal Laws, Resolutions and Orders of the Government of the Russian Federation. According to Rospotrebnadzor, 888 cases of new coronavirus infection among children and adolescents in Smolensk region were detected in 2020, accounting for 5.2% of the total morbidity. Assessing the seasonality of COVID-19 spread, it can be noted that it was registered during the whole epidemiological season, with maximum peaks in April (11.25%) and November (8%). The lowest incidence rates in the pediatric population occurred in August and December and amounted to 2.5% and 1.25%, respectively.

Conclusion. Regulatory and legal documents regulating the provision of medical and pharmaceutical care in pediatric practice and reducing the risks of spreading the new coronavirus infection COVID-19 have been enacted in the Russian Federation. The study found that 61% of cases of COVID-19 were registered in the age group from 6 to 14 years old. The gender ratio of boys to girls was 1:1.1. Within the first three days of the disease onset 61% of children and adolescents were hospitalized. Coronavirus infection in 64.8% of children and adolescents during the 2020 season was in the form of ARVI. In 60% of cases it was noted that the disease had a moderate degree of severity. Intoxication syndrome occurred in 58,1% of patients (decrease of emotional tone and appetite, pale skin, sleep disturbance) and 66,6% of children and adolescents had increased body temperature. In 2020 lesions in children and adolescents affected different parts of the respiratory tract and had clinical variants of course, in particular, rhinopharyngotonsillobronchitis was observed in 44.2% of cases. Pneumonia, confirmed by chest X-ray data, was observed in 35.2% of cases: 8% of cases had left-sided pneumonia, 40.1% - right-sided, 51.8% - bilateral pneumonia. The average duration of hospital stay was 14.7 bed-days.

Keywords: public policy, medical and pharmaceutical care, new coronavirus infection, COVID-19, clinical and epidemiological aspects

Введение

Генеральной Ассамблеей ООН 20.11.1989 году была одобрена «Конвенция о правах ребенка» в которой ключевая роль отведена детям и определено их право на особую заботу и помощь. В первой части «Гражданского кодекса Российской Федерации» отражены аспекты, связанные с дееспособностью несовершеннолетних в возрасте от четырнадцати до восемнадцати лет [7], права несовершеннолетних детей закреплены в «Семейном кодексе Российской Федерации» [2]. Указом Президента Российской Федерации [5] обозначены главные стратегии развития сфер, которые направлены на благополучное развитие и жизнь детей в России. В Послании Федеральному Собранию 15 января 2020 года Президент обозначил ключевые вопросы - демография; материальное положение детей; уровень младенческой смертности в России; первичное звено здравоохранения и программа модернизации первичного звена здравоохранения; вопрос привлечения кадров – ключевой для здравоохранения; единый сквозной регистр получателей препаратов, которые предоставляются человеку бесплатно или с большой скидкой по федеральной или региональной льготе; централизованный ввоз в Россию отдельных специальных препаратов, которые пока не имеют официального разрешения; контроль качества лекарственных препаратов и др. [9]. Новая коронавирусная инфекция - сложный медико-биологический и социальный феномен затронул все категории граждан [1], в том числе детей и подростков. В условиях пандемии потребовались оперативные и эффективные меры борьбы с массовым заболеванием: Правительством РФ организована структура управления в составе - Координационный совет по борьбе с распространением новой коронавирусной инфекции; Комиссия по повышению устойчивости развития российской экономики; Оперативный штаб; Рабочая группа Госсовета; Центр по мониторингу ситуации с коронавирусом; Ведомственные оперативные штабы. В России

началась мобилизация системы здравоохранения, стали вводить ограничительные мероприятия, начали применять тест-системы для выявления коронавируса, коронавирусная инфекция 2019-nCoV внесена в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих, введены меры профилактики, обозначены новые режимы работы, установлены нерабочие дни, организовано обучение студентов с применением дистанционных форм обучения, разработка эффективных препаратов для вакцинации – 11 августа 2020 года Россия первой в мире зарегистрировала вакцину от коронавируса, получившую название «Спутник V», введены в действие новые нормативно-правовые акты, регламентирующие медицинскую и фармацевтическую помощь в условиях пандемии.

Цель нашего исследования - изучить отдельные законодательные акты в области государственной политики в части оказания медицинской и фармацевтической помощи детям и подросткам в период пандемии новой коронавирусной инфекции в Российской Федерации, проанализировать распространенность, выявить эпидемиологические и клинические особенности новой коронавирусной инфекции у данной категории лиц в Смоленской области.

Методика

Методом контент-анализа были изучены законодательные акты, регулирующие порядок оказания медицинской и фармацевтической помощи детям и подросткам в период пандемии новой коронавирусной инфекции в Российской Федерации. Методом сплошной выборки изучено 54 истории болезни детей и подростков с НКИ (госпиталь №1 ОГБУЗ «Клиническая больница №1») за 2020 год. Метод описательной статистики - простое обобщение данных, полученных в рамках выборочного исследования (к базовым методам описательной статистики относятся процентные показатели, меры центральной тенденции, меры вариации и парные коэффициенты связи, позволяющие обобщить данные, имеющиеся по выборке).

Результаты исследования

На первом этапе мы проанализировали план основных мероприятий, проводимых в рамках Десятилетия детства, на период до 2027 года. В разделе «Здоровьесбережение с детства» обозначены основополагающие цели: - укрепление и охрана здоровья детей; - повышение качества и доступности медицинской помощи детям; - создание благоприятных условий для гармоничного развития детей. Для реализации цели приведены задачи для реализации плана основных мероприятий: - создание условий для увеличения рождаемости в Российской Федерации; - профилактика заболеваемости и инвалидности среди детей и подростков; - обеспечение условий для развития комплексной реабилитации детей, в том числе детей-инвалидов; - повышение качества оказываемой квалифицированной медицинской помощи; - повышение уровня оснащения современным оборудованием и лекарственными препаратами образовательных и медицинских организаций; - формирование навыков здорового образа жизни и культуры здоровья семьи как базовой ценности, в том числе просвещение родителей (законных представителей); - совершенствование системы питания обучающихся в образовательных организациях. Для реализации поставленных задач определено 21 мероприятие.

На федеральном уровне [3] детство признается важным этапом жизни человека: подготовка детей к полноценной жизни в обществе; развитие у них общественно значимой и творческой активности; воспитание в них высоких нравственных качеств, патриотизма и гражданственности.

В декабре 2021 года Президент подписал Федеральный закон «О внесении изменений в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Основные изменения касаются особенностей оказания медицинской помощи детям, в частности, лечащий врач в случае оказания медицинской помощи несовершеннолетнему обязан предоставить информацию о применяемом лекарственном препарате, в соответствии с характеристиками лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению, о его безопасности, ожидаемой эффективности, степени риска для пациента, а также о действиях пациента в случае непредвиденных эффектов влияния лекарственного препарата на состояние здоровья пациента. В документе определен порядок назначения и применения лекарственного препарата (при лечении детей может действовать иной, чем предусмотренный инструкцией по применению лекарственного препарата) у детей. Лекарственные препараты могут включаться в стандарты медицинской помощи детям и клинические рекомендации при условии регистрации таких

препаратов на территории Российской Федерации и их соответствия требованиям, установленным Правительством Российской Федерации.

Таблица 1. Отдельные нормативно-правовые документы Российской Федерации, регламентирующие оказание медицинской помощи в педиатрической практике

Тип документа, дата, номер	Наименование документа	Основные аспекты
Приказ Минздравсоцразвития России от 16.04.2012 № 366н (ред. от 21.02.2020)	«Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи»	Медицинская педиатрическая помощь оказывается в виде: первичной медико-санитарной помощи; скорой, в том числе специализированной, медицинской помощи; специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.
Приказ Минздрава России от 07.03.2018 № 92н	«Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи детям»	Первичная медико-санитарная помощь является основой системы оказания медицинской помощи и включает в себя мероприятия по профилактике, диагностике, лечению заболеваний и состояний, медицинской реабилитации, формированию здорового образа жизни, в том числе снижению уровня факторов риска заболеваний и санитарно-гигиеническому просвещению населения.
Приказ Минздрава России от 05.11.2013 № 822н	«Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи несовершеннолетним, в том числе в период обучения и воспитания в образовательных организациях»	Несовершеннолетним, в том числе в период обучения и воспитания в образовательных организациях, гарантируется оказание медицинской помощи в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, а также на основе стандартов медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в виде: первичной медико-санитарной помощи, в том числе доврачебной, врачебной и специализированной; специализированной медицинской помощи, в том числе высокотехнологичной; скорой медицинской помощи, в том числе скорой специализированной; паллиативной медицинской помощи в медицинских организациях.
Приказ Минздрава России № 345н, Минтруда России № 372н от 31.05.2019	«Об утверждении Положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья»	Утверждает Положение об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья. Паллиативная медицинская помощь включает: паллиативную первичную доврачебную медицинскую помощь; паллиативную первичную врачебную медицинскую помощь; паллиативную специализированную медицинскую помощь.
Приказ Минздрава России от 07.03.2018 № 92н	«Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи детям»	Оказание первичной медико-санитарной помощи детям осуществляется медицинскими и иными организациями государственной, муниципальной и частной систем здравоохранения и индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на медицинскую деятельность, полученную в порядке, установленном законодательством Российской Федерации. Первичная медико-санитарная помощь детям включает: первичную доврачебную медико-санитарную помощь; первичную врачебную медико-санитарную помощь; первичную специализированную медико-санитарную помощь.

Перечень заболеваний (состояний), при которых возможен такой подход, будет также установлен Правительством Российской Федерации. В нормативном акте указано, что пациенты, страдающие

отдельными тяжёлыми заболеваниями (состояниями), при достижении ими совершеннолетия вправе до достижения ими возраста двадцати одного года наблюдаться и продолжать лечение в медицинской организации, оказывавшей им медицинскую помощь при таких заболеваниях (состояниях).

Стратегией развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года [4] определено 14 научных платформ, в том числе педиатрия. В табл. 1 и 2 отражены отдельные документы, регламентирующие оказание медицинской помощи в педиатрической практике и снижение рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Таблица 2. Отдельные нормативно-правовые документы Российской Федерации, регламентирующие снижение рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19

Тип документа, дата, номер	Наименование документа	Основные аспекты
Приказ Минздрава России от 19.03.2020 № 198н (ред. от 04.02.2022)	«О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19»	Создать: Федеральный дистанционный консультативный центр анестезиологии-реаниматологии для взрослых по вопросам диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19 и пневмоний; Федеральный дистанционный консультативный центр анестезиологии-реаниматологии для детей по вопросам диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19 и пневмоний; Федеральный дистанционный консультативный центр анестезиологии-реаниматологии для беременных по вопросам диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19 и пневмоний; резервный Федеральный дистанционный консультативный центр анестезиологии-реаниматологии по вопросам диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19 и пневмоний; Федеральный дистанционный консультативный центр по вопросам клиники, патогенеза и лечения тяжелых и осложненных форм гриппа у взрослых и детей. Организационно-методический центр по созданию и функционированию выездных мобильных мультидисциплинарных бригад в целях оказания медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в субъектах Российской Федерации.
Методические рекомендации. Версия 5 (28.12.2021)	«Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19»	Отражены основные аспекты COVID-19 и беременность. Особенности применения методов диагностики у беременных. Особенности лечения COVID-19 при беременности. Акушерская тактика при COVID-19. Маршрутизация беременных и их новорожденных. Организация работы родовспомогательных учреждений в период пандемии COVID-19. Организация мероприятий по оказанию помощи новорожденным в условиях распространения инфекции COVID-19. Профилактика новой коронавирусной инфекции COVID-19. Планирование беременности в условиях COVID-19.
Письмо Минздрава России от 08.07.2020 N 30-4/1178	«О направлении рекомендаций по порядку осуществления контроля качества оказания медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией COVID-19»	Контроль качества оказания медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в медицинских организациях субъектов Российской Федерации осуществляется мобильными врачебными бригадами в следующем составе: организатор здравоохранения (руководитель бригады), врач-инфекционист или врач-пульмонолог, врач-анестезиолог-реаниматолог, врач-педиатр (при проверке качества помощи детям с новой коронавирусной инфекцией COVID-19), врач-акушер-гинеколог (при проверке качества помощи беременным и родильницам с новой коронавирусной инфекцией COVID-19).

Временные методические рекомендации. Версия 14 (27.12.2021)	«Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (утв. Минздравом России)	Появление COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием медицинской помощи больным. В настоящее время продолжается интенсивное изучение клинических и эпидемиологических особенностей заболевания, разработка новых средств его профилактики и лечения.
Постановление Правительства РФ от 04.02.2022 № 107	«Об особенностях реализации базовой программы обязательного медицинского страхования в условиях возникновения угрозы распространения заболеваний, вызванных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)»	Высшее должностное лицо субъекта Российской Федерации при необходимости вправе: а) приостановить оказание первичной медико-санитарной помощи в плановой форме в амбулаторных условиях, включая проведение профилактических осмотров и диспансеризации, в том числе углубленной диспансеризации (за исключением медицинской помощи при онкологических и онкогематологических заболеваниях, требующих непрерывного лечения, проведения заместительной почечной терапии, выдачи лекарственных препаратов в рамках дополнительного лекарственного обеспечения, проведения тестирования на новую коронавирусную инфекцию, выдачи направлений на оказание высокотехнологичной медицинской помощи и санаторно-курортное лечение); б) организовать при возможности дистанционное наблюдение за состоянием здоровья пациентов, находящихся на диспансерном учете; в) утвердить перечень медицинских организаций, приостанавливающих оказание первичной медико-санитарной помощи в плановой форме в амбулаторных условиях, с указанием периода приостановления; г) увеличить сроки ожидания оказания медицинской помощи в плановой форме, установленные в территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, а также принять решение о привлечении к оказанию медицинской помощи ведомственных и частных медицинских организаций.
Постановление Правительства РФ от 26.12.2017 № 1640 (ред. от 24.12.2021)	«Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения»	Восстановление плановой работы медицинских организаций, перепрофилированных для оказания медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, диспансеризации и профилактических медицинских осмотров взрослого и детского населения, активизация диспансерного наблюдения за лицами с хроническими заболеваниями.
Письмо Минздрава России от 26.01.2022 № 30-4/И/1-1019	«О направлении памятки для граждан о действиях в случае бессимптомного или легкого течения новой коронавирусной инфекции и острой респираторной вирусной инфекции»	Алгоритм поведения, если пациенты вакцинированы/ревакцинированы против новой коронавирусной инфекции COVID-19 менее 6 месяцев назад или переболели новой коронавирусной инфекцией COVID-19 менее 6 месяцев назад; если вакцинированы/ревакцинированы против новой коронавирусной инфекции COVID-19 менее 6 месяцев назад или переболели новой коронавирусной инфекцией COVID-19 менее 6 месяцев назад; если не вакцинированы и не переболели новой коронавирусной инфекцией COVID-19; что делать, если заболел ребенок.
Официальный сайт Правительства РФ от 25.01.2022	«Заседание президиума Координационного совета при Правительстве по борьбе с распространением новой коронавирусной инфекции на территории Российской Федерации»	Особое внимание обращено на сохранение и поддержание уже введенных противокоронавирусных мер, в том числе, на рабочих местах, усиление немедицинских мер прерывания цепочек заражения, наращивание темпов вакцинации и ревакцинации.
Приказ Минздрава России от 06.12.2021 N 1122н	«Об утверждении национального календаря профилактических	Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Детям от 12 до 17 лет (включительно) сделают прививку от коронавируса по

	прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок»	письменному заявлению законного представителя.
Письмо Минздрава России от 22.12.2021 № 30-4/И/2-21694	«О направлении актуализированных временных методических рекомендаций «Порядок проведения вакцинации против новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»	Показания к применению вакцины «Гам-КОВИД-Вак-М»: профилактика COVID-19 у подростков в возрасте от 12 до 17 лет (включительно).

Методом сплошной выборки нами был проведен анализ 54 истории болезни детей и подростков с НКВИ, находившихся на стационарном лечении во временном инфекционном госпитале №1 ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска в 2020 году. Вирификация возбудителя осуществлялась методом ПЦР, путем забора носо-ротоглоточной слизи на SARSCoV-2. В 44,4% случаев возбудитель был идентифицирован (выделением РНК коронавируса). В результате проведенного исследования установлено, что за вышеуказанный промежуток времени, по данным «Роспотребнадзора» было выявлено 888 случая новой коронавирусной инфекции среди детей и подростков Смоленской области, что составило 5,2% в структуре общей заболеваемости. Оценивая сезонность распространения НКВИ, можно отметить, что она регистрировалась протяжении всего эпидемиологического сезона, с максимальными пиками в апреле (11,25%) и ноябре (8%). Минимальные показатели заболеваемости среди детского населения пришлось на август и декабрь и составили 2,5% и 1,25% соответственно (рис. 1).

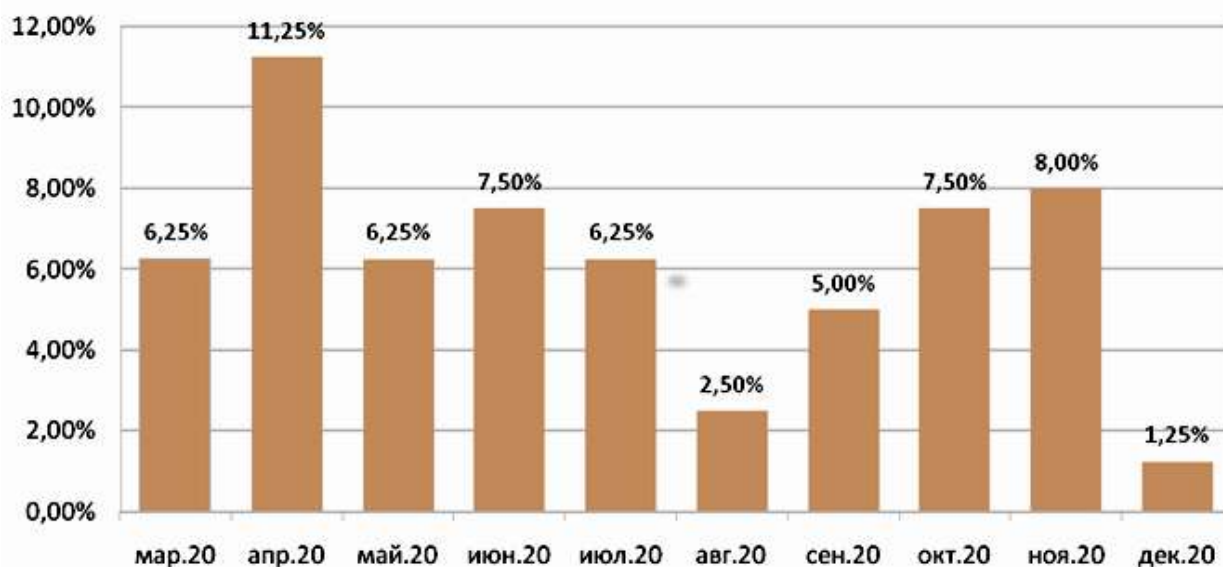


Рис. 1. Сезонность заболевания COVID-19 у детей и подростков

Подавляющее количество случаев зарегистрированы в возрастной группе от 6 до 14 лет с показателем в 61%. Среди подростков 15 - 17 лет в сезоне 2020г НКВИ встречалась лишь в 2% от общего количества случаев (рис. 2).

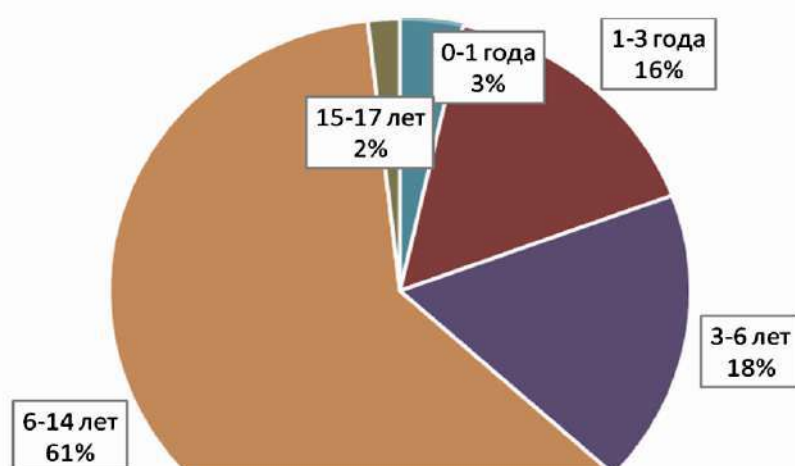


Рис. 2. Возрастная структура детей и подростков, перенесших COVID-19

По гендерной принадлежности дети распределились следующим образом: мальчики составили 52,7%, девочки – 47,3%. Таким образом, соотношение мальчиков к девочкам составило 1:1,1.

Подавляющее количество детей (61%) были госпитализированы в стационар в первые трое суток от дебюта заболевания, а 22% поступили на стационарное лечение с давностью более 5 суток, что было обусловлено отсутствием положительного эффекта на фоне проводимой терапии в амбулаторных условиях. SARS-CoV-2. В 60% случаев заболевание протекало в средней степени тяжести, на долю легких форм пришлось 40% случаев. В 2020 году тяжелые формы НКВИ среди детского населения зарегистрированы не были.

Клинические синдромы, с которыми протекала коронавирусная инфекция у детей, по нашим наблюдениям, были следующими: интоксикационный, респираторный, бронхолегочный. Интоксикационный синдром проявлялся снижением эмоционального тонуса и аппетита, бледностью кожных покровов, нарушением сна. Этот синдром имел место у 58,1% больных. У 66,6% детей, находившиеся под нашим наблюдением, имело место повышение температуры тела. При этом субфебрильные показатели регистрировались в 40,7% случаев, на фебрильных цифрах лихорадили 25,9% детей (рис. 3).



Рис. 3. Выраженность лихорадки

Сегодня очевидно, что SARS-CoV-2 вызывает мультиорганное поражение. По нашим наблюдениям, в 2020 году поражения у детей затрагивали различные отделы респираторного тракта и имели клинические варианты течения, распределившиеся следующим образом: ринофарингит в 18% случаев, ринофаринготонзиллобронхит в 44,2%, ринофаринголарингит регистрировался в 23% случаев, ринофарингобронхит 14,8%. (рис. 4).

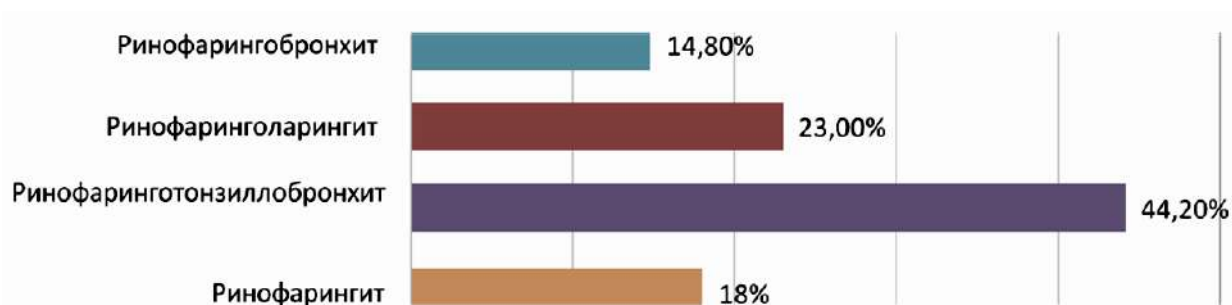


Рис. 4. Клинические варианты течения

Таким образом, в клинической симптоматике новой коронавирусной инфекции у детей доминируют лихорадка и респираторный синдром. Коронавирусная инфекция у 64,8% детей и подростков в сезоне 2020 года протекала в форме ОРВИ. Значимым моментом является наличие осложненных форм заболевания, проявившихся пневмонией, подтвержденной данными рентгенографии ОГК в 35,2% случаев. При этом, у 8% пациентов отмечалась левосторонняя пневмония, у 40,1% – правосторонняя. В 51,8% случаев была выявлена двусторонняя пневмония (рис 5).

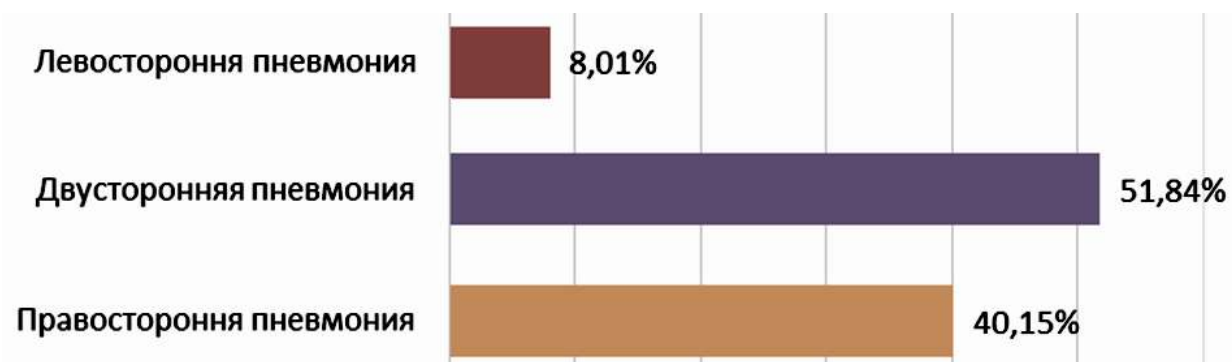


Рис. 5. Осложнения COVID-19 у детей и подростков

У 58,6% детей отмечалось наличие кашля (в 41,4% случаев сухого, в 17,2% - влажного). У 13,3% детей с осложненным течением (пневмонией), отмечались признаки дыхательной недостаточности I степени, которые проявлялись одышкой смешанного характера, без участия в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, снижением сатурации кислорода и требовало проведения оксигенотерапии.

Средняя продолжительность пребывания больных в стационаре составила 14,7 койко-дня. При этом наблюдалось увеличение срока госпитализации у детей старше семи лет, что связано с наиболее частым развитием пневмонии в данной возрастной группе.

Обсуждение результатов исследования

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) (далее - COVID-19) является острым респираторным заболеванием, вызванным новым коронавирусом (SARS-CoV-2). Вирус SARS-CoV-2 в соответствии с санитарным законодательством Российской Федерации отнесен ко II группе патогенности [8]. Мероприятия, направленные на предупреждение распространения COVID-19, включают: мониторинг заболеваемости; лабораторный мониторинг (слежение за циркуляцией и распространением возбудителя); мониторинг напряженности иммунитета среди переболевших лиц, среди групп риска и среди всего населения; сбор и анализ полученной информации; эпидемиологическую диагностику; прогнозирование; оценку эффективности проводимых мероприятий; гигиеническое воспитание населения.

По данным Минздрава России (расчет Росстата) [11] в Российской Федерации заболеваемость детей новой коронавирусной инфекцией в возрасте 0-14 лет в 2020 гг. составило всего 313,4 тыс.

человек, на 100 000 детей соответствующего возраста – 1209,5; от 15 до 17 лет – всего 98,3 тыс. человек, на 100 000 детей соответствующего возраста – 2 200,8.

В течение 2020 года Управлением Роспотребнадзора по Смоленской области проводилась работа с целью осуществления комплекса организационных, профилактических, санитарно-противоэпидемических мероприятий по предупреждению возникновения и распространения случаев заболевания новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) [10].

В 2020 году наблюдалось 2 эпидемических подъема: весенне-летний (апрель-июль) и осенне-зимний (сентябрь-декабрь) [10].

Заключение

В Российской Федерации введены в действие нормативно-правовые документы, регламентирующие оказание медицинской помощи в педиатрической практике и снижение рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19.

В ходе проведенного исследования установлено, что в 61% случаев НКИ зарегистрирована в возрастной группе от 6 до 14 лет. Гендерное соотношение мальчиков к девочкам составило 1:1,1. В первые трое суток от дебюта заболевания 61% детей и подростков были госпитализированы в стационар. Коронавирусная инфекция у 64,8% детей и подростков в сезоне 2020 года протекала в форме ОРВИ. В 60% случаев отмечено, что заболевание протекало в средней степени тяжести. Интоксикационный синдром имел место у 58,1% больных (снижение эмоционального тонуса и аппетита, бледность кожных покровов, нарушение сна), у 66,6% детей и подростков имело место повышение температуры тела. В 2020 году поражения у детей и подростков затрагивали различные отделы респираторного тракта и имели клинические варианты течения, в частности, ринофаринготонзиллобронхит наблюдали в 44,2 % случаев. Пневмония, подтвержденная данными рентгенографии ОГК, наблюдали в 35,2% случаев: в 8% случаев отмечалась левосторонняя пневмония; 40,1% – правосторонняя; 51,8% – двусторонняя пневмония. Средняя продолжительность пребывания больных в стационаре составила 14,7 койко-дня.

Литература (references)

1. Ананьин М.А. Вызовы пандемии и стратегическая повестка дня для общества и государства // М.А. Ананьин, В.Н. Архангельский, В.А. Безвербный, Т.И. Борзунова, А.Д. и др. / Социально-политическое положение и демографическая ситуация в 2021 году. - Москва, 2021. – 558 с. [Anan'in M.A. i dr. Social'no-politicheskoe polozhenie i demograficheskaya situaciya v 2021 godu. Ananyin M.A. Socio-political situation and demographic situation in 2021. - Moscow, 2021. - 558 p. (in Russian)]
2. «Семейный кодекс Российской Федерации» от 29.12.1995 № 223-ФЗ (ред. от 02.07.2021). [«Semejnyj kodeks Rossijskoj Federacii». «Family Code of the Russian Federation» of 29.12.1995 N 223-FZ (rev. of 02.07.2021). (in Russian)]
3. Федеральный закон Российской Федерации от 24.07.1998 г. № 124-ФЗ (ред. от 11.06.2021) «Об основных гарантиях прав ребенка в Российской Федерации». [Federalnyy zakon RF «Ob osnovnykh garantiyakh prav rebenka v Rossiyskoj Federatsii». Federal Law of the Russian Federation of July 24, 1998, N 124-FZ (as amended on June 11, 2021) «About the basic guarantees of the rights of the child in the Russian Federation». (in Russian)]
4. Распоряжение Правительства РФ от 28.12.2012 № 2580-р «Об утверждении Стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года». [Social'no-politicheskoe polozhenie i demograficheskaya situaciya v 2021 godu. Russian Government Order of 28.12.2012 N 2580-r «On the Approval of the Strategy for the Development of Medical Science in the Russian Federation for the Period until 2025». (in Russian)]
5. Указ Президента РФ от 29.05.2017 г. № 240 «Об объявлении в Российской Федерации Десятилетия детства». [Ukaz Prezidenta RF «Ob obyavlenii v Rossiyskoj Federatsii Desyatiletija detstva». Decree of the President of the Russian Federation of May 29, 2017 N 240 «On the Declaration of the decade of childhood in the Russian Federation». (in Russian)]
6. Распоряжение Правительства РФ от 23.01.2021 № 122-р «Об утверждении плана основных мероприятий, проводимых в рамках Десятилетия детства, на период до 2027 года». [Rasporyazhenie Pravitel'stva RF «Ob utverzhdenii plana osnovnyh meropriyatij, provodimyh v ramkah Desyatiletija detstva, na period do 2027 goda». Russian Government Order of 23.01.2021 N 122-r «About the approval of the plan of the main events held within a Decade of the childhood until 2027». (in Russian)]

7. «Гражданский кодекс Российской Федерации (часть первая)» от 30.11.1994 № 51-ФЗ (ред. от 21.12.2021) (с изм. и доп., вступ. в силу с 29.12.2021). [«Grazhdanskij kodeks Rossijskoj Federacii (chast' pervaya)». «Civil Code of the Russian Federation (Part One)» of 30.11.1994 N 51-FZ (ed. of 21.12.2021) (with amendments and additions, in force from 29.12.2021). (in Russian)]
8. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3597-20 «Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (с изменениями на 4 февраля 2022 года). [Sanitarno-epidemiologicheskie pravila «Profilaktika novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19)». Sanitary and epidemiological regulation SP 3.1.3597-20 «Prevention of new coronavirus infection (COVID-19)» (as amended on 4 February 2022). (in Russian)]
9. <http://kremlin.ru/events/president/news/62582>.
10. <http://67.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/b61/b6104eb6903061bbd9ac9aff9145f62e.pdf>.
11. <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>.

Информация об авторах

Крикова Анна Вячеславовна – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: anna.krikova@mail.ru

Соколовская Влада Вячеславовна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней у детей ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vlada-vs@inbox.ru

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: detbol@smolgmu.ru

Козлов Роман Сергеевич – доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, ректор ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: detbol@smolgmu.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

РОЛЬ И МЕСТО БЛОКАТОРОВ H₂-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**© Бондаренкова О.А., Крикова А.В., Иванишкина Е.В., Дмитриева Е.В., Зайцева В.М.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Провести анализ нормативно-правовой документации, регламентирующей медицинские и фармацевтические аспекты обращения лекарственных препаратов в РФ, и провести отдельные маркетинговые исследования ассортимента блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов.

Методика. Контент-анализ нормативно-правовой документации, анализ лекарственных препаратов (ЛП), зарегистрированных и разрешенных к обращению в Российской Федерации. В качестве материалов для исследования были использованы данные государственного реестра лекарственных средств 2022 года (ГРЛС). Анкетирование 30 работников аптечных учреждений г. Смоленска. Анкета содержала 14 вопросов о личностных характеристиках провизоров и фармацевтов, их консультативной помощи пациентам при выборе препаратов блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов, а также факторов, влияющих на их реализацию. Анкетирование 80 конечных потребителей лекарственных препаратов блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов. Метод описательной статистики.

Результаты. Согласно статистическим данным в Российской Федерации наблюдается снижение заболеваемости населения, в частности, болезней органов пищеварения. Фармацевтический рынок препаратов группы H₂-гистаминовых блокаторов представлен международными непатентованными наименованиями - ранитидин и фамодидин: лекарственные препараты ранитидин (МНН) представлены в 64% случаев зарубежными компаниями-производителями, диапазон зарегистрированной цены производителя от 11,39 до 160,67 руб.; в 36% случаев - отечественными компаниями-производителями, диапазон зарегистрированной цены производителя от 11,38 до 52,69 руб. Лекарственные препараты фамотидин (МНН) представлены в 85% отечественными лекарственными препаратами, диапазон зарегистрированной цены производителя от 11,09 до 17733,84 руб.; в 25% - зарубежными лекарственными препаратами, диапазон зарегистрированной цены производителя от 34,41 до 201,98 руб. В марте 2022 года установлено, что из всех препаратов ранитидин (МНН), зарегистрированных в ГРЛС дистанционно в интернет-аптеках (г. Смоленск) приобрести невозможно ни один лекарственный препарат; доступен лекарственный препарат по МНН фамодидин - квамател (Гедеон Рихтер), который имеется в интернет-аптеках в ценовом диапазоне 139,00 – 155,00 рублей; фамотидин (Озон ООО) - 27,00 – 43,60 рублей; фамотидин (Хемофарм) - 64,10 – 86,70 рублей.

Заключение. В ходе исследования составлен портрет фармацевтического работника – это фармацевт-женщина в возрасте до 25 лет, стаж работы на этой должности менее 5 лет, без квалификационной категории. Со слов фармацевтических работников покупатели выбирают препараты по назначению врача, данная группа препаратов реализуется в аптеках часто. В 52% случаев фармацевтические работники рекомендуют пациентам блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов. Средняя оценка знакомства аптечных работников с данной группой препаратов – 6,5 баллов (из 10 баллов). Наиболее важным качеством препарата, на взгляд фармацевтического работника, является эффективность (80%). Отмечено, что существенное влияние на спрос блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов оказывают низкая цена препарата и работа медицинских представителей.

Конечный потребитель – это человек в возрасте старше 55 лет, пенсионер, имеет высшее образование, средний доход за месяц в семье (на одного человека) от 13 890 до 27780 рублей, 1 раз в несколько месяцев посещает врача-терапевта. В основном потребители приобретают лекарственные препараты за полную стоимость, имеют проблемы с желудочно-кишечным трактом, тратят на лекарства от 1000 до 2000 рублей, принимают лекарственный препарат на основании рекомендаций врача. Респонденты отметили, что наиболее полную информацию о лекарственном препарате можно получить из интернета, от врача, из аннотации. Все 100% респондентов довольны оформлением упаковки лекарственных препаратов, в 91% случаев

опрошенные предпочитают лекарственные препараты отечественного производства. Конечные потребители выбирают аптечное учреждение, расположенное в районе проживания, важно наличие скидок и льгот, а также расположение аптеки по пути следования с работы. Наиболее важной характеристикой препарата респонденты (100%) считают эффективность. Среди опрошенных практически все респонденты - 91% (73) отметили, что не знакомы с лекарственными препаратами из группы блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов, но при названии препаратов по МНН (фамотидин и ранитидин) в 100% (80) случаев отметили, что знакомы с такими названиями.

Ключевые слова: фармацевтический рынок, ранитидин, фамотидин

ROLE AND PLACE OF H₂-HISTAMINE RECEPTOR BLOCKERS ON THE PHARMACEUTICAL MARKET IN THE RUSSIAN FEDERATION

Bondarenkova O.A., Krikova A.V., Ivanishkina E.V., Dmitrieva E.V., Zaytseva V.M.

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

Abstract

Objective. To analyze the normative-legal documentation regulating medical and pharmaceutical aspects of drug circulation in the Russian Federation and to conduct separate marketing studies of the assortment of H₂-histamine receptor blockers.

Methods. Content analysis of regulatory documents, analysis of drugs registered and approved for circulation in the Russian Federation. Data from the State Register of Medicines 2022 (GRLS) were used as materials for the study. A questionnaire was administered to 30 employees of pharmacies in Smolensk. The questionnaire contained 14 questions about the personal characteristics of pharmacists and pharmacists, their advice on the patient's choice of H₂-histamine receptor blocker drugs, as well as factors influencing their implementation. Questionnaire survey of 80 end users of H₂-histamine receptor blocker drugs. Descriptive statistics method.

Results. In the Russian Federation there is a decrease in the incidence of diseases of the population, in particular, diseases of the digestive organs. The pharmaceutical market of drugs of H₂-histamine blocker group is represented by international nonproprietary names - ranitidine and famotidine: drugs of ranitidine (INN) are represented in 64% of cases by foreign manufacturers, range of registered manufacturer price from 11.39 to 160.67 rubles; in 36% of cases - by domestic manufacturers, range of registered manufacturer price from 11.38 to 52.69 rubles. Famotidine (INN) drugs were represented in 85% by domestic manufacturers, the manufacturer's registered price range was from 11.09 to 17733.84 rubles; in 25% - by foreign manufacturers, the manufacturer's registered price range was from 34.41 to 201.98 rubles. In March 2022 it was found that of all the drugs ranitidine (INN) registered in the GRLS in 2022 it is impossible to buy remotely in Internet pharmacies (Smolensk). Smolensk) to buy none of the drugs; the drug by INN famotidine was available - the drug quamatel (Gedeon Richter) is available in online pharmacies in the price range of 139.00 - 155.00 rubles; famotidine (Ozon Ltd) - 27.00 - 43.60 rubles; famotidine (Chemopharm) - 64.10 - 86.70 rubles.

Conclusions. The study compiled a portrait of a pharmacy worker - a female pharmacist under the age of 25 years, work experience in this position is less than 5 years, does not have a qualification category. According to pharmacy workers, customers choose drugs as prescribed by the doctor, this group of drugs is sold in pharmacies frequently. In 52% of cases, pharmacy workers recommend H₂-histamine receptor blockers to patients; the average score of pharmacy workers' familiarity with this group of drugs is 6.5 points (out of 10 points). The most important quality of the drug, in the pharmacist's opinion, is efficacy (80%), and it was noted that the low price of the drug and the work of medical representatives have a very strong influence on the demand for H₂-histamine receptor blockers.

The end user is a person over 55 years of age, pensioners, with higher education, average monthly family income (per person) from 13,890 to 27780 rubles, visits a general practitioner once every few months, purchases drugs at full price, has gastrointestinal problems, spends from 1000 to 2000 rubles on drugs, takes a drug based on doctor's recommendations. Respondents noted that the most complete information about the drug can be obtained from the Internet, from the doctor, from the abstract. All 100% of the

respondents are satisfied with the design of the package of drugs, in 91% of cases respondents prefer drugs of domestic production. End users choose pharmacy located in the area of residence, also important is the availability of discounts and benefits, as well as the location of the pharmacy on the way from work. The respondents (100%) consider effectiveness to be the most important characteristic of the drug. Among the respondents, almost all 91% (73) noted that they are not familiar with drugs from the group of H₂-histamine receptor blockers, but when naming drugs by their INN (famotidine and ranitidine), 100% (80) of the respondents noted that they are familiar with these names.

Keywords: pharmaceutical market, ranitidine, famotidine

Введение

Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи определен Перечень заболеваний и состояний, оказание медицинской помощи при которых осуществляется бесплатно, а также категории граждан, которым оказание медицинской помощи осуществляется бесплатно [7], в частности, гражданин имеет право на бесплатное получение медицинской помощи по видам, формам и условиям ее оказания при большом числе заболеваниях и состояниях, среди которых болезни эндокринной системы; расстройства питания и нарушения обмена веществ; болезни органов пищеварения, в том числе болезни полости рта, слюнных желез и челюстно-лицевого аппарата (за исключением зубного протезирования). Гражданин имеет право не реже одного раза в год на бесплатный профилактический медицинский осмотр, в том числе в рамках диспансеризации.

Заболевания органов пищеварения занимают лидирующую роль в современной терапевтической практике [1]. Большая социальная значимость заболеваний органов пищеварения обусловлена как их высокой распространенностью, так и тяжелыми осложнениями, которые при отсутствии адекватного лечения могут приводить к серьезным последствиям [9]. Заболевания органов пищеварения характеризуются нарушением процессов физиологической регенерации слизистой оболочки желудка и кишечника, расстройством их моторной функции, ферментной недостаточностью поджелудочной железы и пр. Возникновению данных заболеваний способствуют такие факторы, как несбалансированное питание, нерациональное сочетание продуктов, приверженность к фаст-фуду, курение и употребление алкоголя, а также проживание в экологически неблагоприятных районах [5].

Высокая социальная значимость функциональных заболеваний (ФЗ) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в первую очередь определяется тем, что подавляющее число больных - люди молодого и среднего возраста. ФЗ ЖКТ значительно снижают качество жизни, физическую и профессиональную активность пациентов и приводят к развитию выраженной социальной дезадаптации [3].

Цель – провести анализ нормативно-правовой документации, регламентирующей медицинские и фармацевтические аспекты обращения лекарственных препаратов в РФ и провести отдельные маркетинговые исследования ассортимента блокаторов H₂-гистаминных рецепторов.

Методика

Исследование проводилось с использованием метода контент-анализа ЛП, зарегистрированных и разрешенных к обращению в Российской Федерации. В качестве материалов для исследования были использованы данные государственного реестра лекарственных средств 2022 года (ГРЛС) [4]. Анкетирование 30 работников аптечных учреждений г. Смоленска. Анкета содержала 14 вопросов о личностных характеристиках провизоров и фармацевтов, их консультативной помощи при выборе пациентом препаратов блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов, а также факторов, влияющих на их реализацию. Анкетирование 80 конечных потребителей лекарственных препаратов блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов. Метод описательной статистики.

Результаты исследования

В рамках Приказа Минздрава РФ от 12 ноября 2012 г. № 906н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «гастроэнтерология» пациентам с заболеваниями органов пищеварения предоставляется медицинская помощь: амбулаторно в условиях, не предусматривающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение); в дневном стационаре (в условиях, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение в дневное время, не требующих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения); стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение). Министерством Здравоохранения РФ утверждены стандарты медицинской помощи по профилю «гастроэнтерология», разработаны алгоритмы оказания первичной медико-санитарной помощи в амбулаторных условиях и в условиях дневного стационара; специализированной медицинской помощи, оказываемой в стационарных условиях и условиях дневного стационара.

Известно, что воспалительно-деструктивные заболевания пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, в этиопатогенезе которых важная роль отводится соляно-пептическому фактору агрессии, являются наиболее распространенными болезнями желудочно-кишечного тракта. При данной патологии отсутствие своевременной адекватной фармакотерапии может привести к тяжелым осложнениям. К кислотозависимым заболеваниям относится и панкреатит, в фармакотерапии которого применяют блокаторы секреции. В терапевтической практике препараты, снижающие секрецию соляной кислоты, используют и в лечении «печеночной гастропатии» при хронических диффузных заболеваниях печени, в частности при алкогольиндуцированном поражении печени.

С этой целью применяют блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов (ранитидин и фамотидин). Фармакологическое действие – лекарственный препарат блокирует гистаминовые H₂-рецепторы париетальных клеток слизистой оболочки желудка, снижает базальную и стимулированную секрецию соляной кислоты, вызванную раздражением барорецепторов пищевой нагрузкой, действием гормонов и биогенных стимуляторов (гастрин, гистамин, пентагастрин). Лекарственный препарат уменьшает объем желудочного сока и содержание соляной кислоты в нем, повышает рН содержимого желудка, что приводит к снижению активности пепсина. Ингибирует микросомальные ферменты. После перорального приема в терапевтических дозах не влияет на уровень пролактина.

На первом этапе была проанализирована заболеваемость населения с 1995 по 2020 гг. (табл.1).

Таблица 1 - Заболеваемость населения по основным классам болезней (зарегистрировано пациентов с диагнозом, установленным впервые в жизни) [10]

Годы	1995	2005	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Всего, тысяч человек								
Все болезни	929,8	790,3	659,4	690,5	688,4	685,6	659,2	636,9
В том числе:								
Болезни органов пищеварения	49,0	25,0	20,5	20,5	28,2	28,2	29,2	22,1
На 1000 человек населения								
Все болезни	806,4	768,1	685,6	722,4	723,7	724,8	702,3	686,3
Болезни органов пищеварения	42,5	24,3	21,3	21,4	29,7	29,8	31,7	23,9

Из табл.1 видно, что в последнее время наблюдается снижение заболеваемости населения, в частности, уменьшается частота болезней органов пищеварения (впервые установленный диагноз). В 2020 году отмечается снижение на 7,1 тыс. человек относительно 2019 года; на 1000 человек населения в 2020 году снижение на 7,8 тыс. человек относительно показателей 2019 года.

Таблица 2 – Причины временной нетрудоспособности населения [11]

	Число случаев временной нетрудоспособности по причинам			Число дней временной нетрудоспособности по причинам		
	2015	2019	2020	2015	2019	2020
Причины временной нетрудоспособности						
Всего по заболеваниям из них:	19648688	19005988	23205130	267415193	255720925	339382865
Болезни эндокринной	125701	114651	88716	1979078	1690173	1363926

системы, расстройства питания, нарушения обмена веществ из них:							
Болезни органов пищеварения	988930	959839	818795	1355216	12881875	11095979	

Изучение в аптечных организациях ассортимента лекарственных препаратов, влияющих на состояние органов пищеварения, проведено на примере блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов без разделения по возрастным группам, так как препараты по назначениям практически всегда приобретаются взрослыми.

С целью анализа ассортимента препаратов данной фармакологической группы изучалось распределение препаратов по странам производителям (детально – импортные/отечественные), по отношению к списку жизненно необходимых важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) (в натуральном выражении). Результаты отражены в табл. 3 - 8.

Таблица 3 - Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты: пищеварительный тракт и обмен веществ [8]

Коды АТХ классификация	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
	препараты для лечения заболеваний, связанных с нарушением кислотности	
A 02.	препараты для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и гастроэзофагальной рефлюксной болезни	
	блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов	
A02BA	ранитидин	раствор для внутривенного и внутримышечного введения; таблетки, покрытые оболочкой; таблетки, покрытые пленочной оболочкой
	фамотидин	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения; таблетки, покрытые оболочкой; таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Согласно Приложения № 4 к распоряжению Правительства Российской Федерации от 12.10.2019 № 2406-р, регламентируется минимальный ассортимент лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи, в частности, блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов: ранитидин и фамотидин в виде лекарственной формы – таблетки.

В ходе анализа Государственного реестра лекарственных средств (2022 год) Лекарственные препараты ранитидин (МНН) представлены в 64% случаев зарубежными компаниями-производителями, диапазон зарегистрированной цены производителя от 11,39 до 160,67 руб. (табл.4).

Таблица 4 - Данные государственного реестра лекарственных препаратов по блокаторам H_2 -гистаминовых рецепторов (ранитидин зарубежного производства)

ТН	МНН	Производитель, страна	Форма выпуска	Зарегистрированная цена производителя, в руб.
Ацилок	Ранитидин	Кадила Фармасьютикалс Лтд, Индия	раствор для внутривенного и внутримышечного введения 25 мг/мл, 2 мл - ампулы (10)	160,67
Ацилок	Ранитидин	Кадила Фармасьютикалз Лимитед - Индия	таблетки покрытые оболочкой 150 мг, 10 шт. - стрипы (2)	17,10
Ацилок	Ранитидин	Кадила Фармасьютикалз Лимитед - Индия	таблетки покрытые оболочкой 300 мг, 10 шт. - стрипы (2)	22,57
Гистак	Ранитидин	Вл. Ранбакси Лабораториз Лимитед, Индия; Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд, Индия;	таблетки покрытые пленочной оболочкой, 150 мг, 10 шт.	26,06
Ранисан	Ранитидин	ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о. - Чешская Республика	таблетки покрытые пленочной оболочкой 150 мг, 10 шт. - упаковки ячейковые контурные (2)	33,75
Ранисан	Ранитидин	ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о. - Чешская	таблетки покрытые пленочной	25,21

		Республика	оболочкой 75 мг, 10 шт. - упаковки ячейковые контурные	
Ранитидин	Ранитидин	Панацея Биотек Лтд - Индия	таблетки покрытые оболочкой 150 мг, 10 шт. - упаковки безъячейковые контурные (10)	56,33
Ранитидин	Ранитидин	Панацея Биотек Лтд - Индия	таблетки покрытые оболочкой 150 мг, 10 шт. - упаковки безъячейковые контурные (2)	11,39
Ранитидин	Ранитидин	Панацея Биотек Лтд - Индия	таблетки покрытые оболочкой 150 мг, 10 шт. - упаковки безъячейковые контурные (3)	16,93
Ранитидин	Ранитидин	Панацея Биотек Лтд - Индия	таблетки покрытые оболочкой 300 мг, 10 шт. - упаковки безъячейковые контурные (10)	112,66
Ранитидин	Ранитидин	Панацея Биотек Лтд - Индия	таблетки покрытые оболочкой 300 мг, 10 шт. - упаковки безъячейковые контурные (2)	22,53
Ранитидин	Ранитидин	Панацея Биотек Лтд - Индия	таблетки покрытые оболочкой 300 мг, 10 шт. - упаковки безъячейковые контурные (3)	33,86
Ранитидин	Ранитидин	Хемофарм А.Д. - Сербия	таблетки покрытые пленочной оболочкой 150 мг, 10 шт. - упаковки безъячейковые контурные (2)	21,63
Ранитидин	Ранитидин	Вл. - Шрея Лайф Саенсиз Пвт. Лтд - Индия; Пр. - Серена Фарма Пвт. Лтд - Индия	таблетки покрытые пленочной оболочкой 150 мг, 10 шт. - упаковки безъячейковые контурные (2)	13,54
Ранитидин	Ранитидин	Вл. - Мипичем АГ - Швейцария; Пр. - Си Эс Пи Си Оуи Фармасьютикал Ко. Лтд - Китай	таблетки покрытые пленочной оболочкой 150 мг, 10 шт. - упаковки ячейковые контурные (2)	21,00
Ранитидин	Ранитидин	Вл. - Шрея Лайф Саенсиз Пвт. Лтд - Индия; Пр. - Серена Фарма Пвт. Лтд - Индия	таблетки покрытые пленочной оболочкой 300 мг, 10 шт. - упаковки безъячейковые контурные (2)	27,40
Ранитидин	Ранитидин	Хемофарм А.Д. - Сербия	таблетки покрытые пленочной оболочкой 300 мг, 4 шт. - упаковки безъячейковые контурные (5)	29,32
Ранитидин	Ранитидин	Хемофарм А.Д. - Сербия	таблетки покрытые пленочной оболочкой 300 мг, 6 шт. - упаковки безъячейковые контурные (5)	56,81
Ранитидин	Ранитидин	ООО "Фармацевтическая компания "Здоровье" - Украина	таблетки покрытые пленочной оболочкой 150 мг, 10 шт. - упаковки ячейковые контурные (2)	30,49
Ранитидин	Ранитидин	ООО "Фармацевтическая компания "Здоровье" - Украина	таблетки покрытые пленочной оболочкой 150 мг, 10 шт. - упаковки ячейковые контурные (1)	11,48
Ранитидин	Ранитидин	Вл. Пр. Хемофарм А.Д., Сербия; Пр. Хемофарм А.Д. Вршац, отделение Производственная площадка Шабац, Сербия	таблетки покрытые пленочной оболочкой, 150 мг, 10 шт. - блистер (3)	39,51

Лекарственные препараты ранитидин (МНН) представлены в 36% случаев отечественными компаниями-производителями, диапазон зарегистрированной цены производителя от 11,38 до 52,69 руб. (табл.5).

Таблица 5 - Данные государственного реестра лекарственных препаратов по блокаторам H₂-гистаминовых рецепторов (ранитидин российского производства)

ТН	МНН	Производитель, страна	Форма выпуска	Зарегистрированная цена производителя, в руб.
Ранитидин	Ранитидин	Вл. Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. Мосхимфармпрепараты им. Н.А. Семашко ОАО, Россия	таблетки покрытые оболочкой, 150 мг, 10 шт. - упаковки ячейковые контурные (2)	11,38
Ранитидин	Ранитидин	Вл. ОАО "Авексима", Россия; Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ОАО "Ирбитский химфармзавод", Россия	таблетки покрытые оболочкой, 150 мг, 10 шт. - упаковки ячейковые контурные (2)	18,53
Ранитидин	Ранитидин	Вл. Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ООО "Озон", Россия	таблетки покрытые пленочной оболочкой, 150 мг, 10 шт. - упаковки ячейковые контурные (2)	15,71
Ранитидин	Ранитидин	Вл. Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ООО "Озон", Россия	таблетки покрытые пленочной оболочкой, 150 мг, 30 шт. - упаковки ячейковые контурные (2)	52,69
Ранитидин	Ранитидин	Вл. Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ООО "Озон", Россия	таблетки покрытые пленочной оболочкой, 150 мг, 30 шт. - упаковки	26,31

			ячейковые контурные (1)	
Ранитидин	Ранитидин	Вл. Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ООО "Озон", Россия	таблетки покрытые пленочной оболочкой, 150 мг, 10 шт. - упаковки ячейковые контурные (2)	15,71
Ранитидин-АКОС	Ранитидин	Вл. Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ОАО "Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий "Синтез", Россия	таблетки покрытые пленочной оболочкой, 300 мг, 10 шт. - упаковки ячейковые контурные (2)	25,17
Ранитидин-АКОС	Ранитидин	Вл. Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ОАО "Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий "Синтез", Россия	таблетки покрытые пленочной оболочкой, 150 мг, 10 шт. - упаковки ячейковые контурные (2)	14,48
Ранитидин-Акри	Ранитидин	ОАО «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН», Россия	таблетки покрытые оболочкой, 150 мг, 10 шт. - упаковки контурные ячейковые (2)	18,71
Ранитидин-Акрихин	Ранитидин	Вл. ОАО "Химико-фармацевтический комбинат "АКРИХИН", Россия; Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ОАО "Химико-фармацевтический комбинат "АКРИХИН", Россия	таблетки покрытые оболочкой, 150 мг, 10 шт. - упаковки ячейковые контурные (2)	19,91
Ранитидин-ЛекТ	Ранитидин	Вл. Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ОАО "Тюменский химико-фармацевтический завод", Россия	таблетки покрытые пленочной оболочкой, 150 мг, 10 шт. - упаковки ячейковые контурные (2)	13,97
Ранитидин-Ферейн	Ранитидин	ЗАО "Брынцалов-А" - Россия	таблетки покрытые оболочкой 150 мг, 10 шт. - упаковки ячейковые контурные (2)	12,77

В марте 2022 года проведено исследование доступности и анализа ценового диапазона препаратов по МНН ранитидин в интернет-аптеках (г. Смоленск). Установлено, что из всех препаратов ранитидин (МНН), зарегистрированных в ГРЛС в 2022 году невозможно дистанционно приобрести ни один лекарственный препарат.

Лекарственные препараты фамотидин (МНН) представлены в 25% зарубежными лекарственными препаратами, диапазон зарегистрированной цены производителя от 34,41 до 201,98 руб. (табл.6).

Таблица 6 - Данные государственного реестра лекарственных препаратов по блокаторам H₂-гистаминовых рецепторов (фамотидин зарубежного производства)

ТН	МНН	Производитель, страна	Форма выпуска	Зарегистрированная цена производителя, в руб.
Квамател	Фамотидин	Вл. Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ОАО "Гедеон Рихтер", Венгрия	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 20 мг, - флаконы (5) / в комплекте с растворителем: натрия хлорида раствор 0,9% (ампулы) 5 мл - 5шт.	201,98
Квамател	Фамотидин	Вл. Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ОАО "Гедеон Рихтер", Венгрия	таблетки покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 14 шт. - упаковки ячейковые контурные (2)	111,70
Квамател®	Фамотидин	Вл. Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ОАО "Гедеон Рихтер", Венгрия	таблетки покрытые пленочной оболочкой, 40 мг, 14 шт. - упаковки ячейковые контурные (1)	96,83
Фамосан	Фамотидин	ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о. - Чешская Республика	таблетки покрытые пленочной оболочкой (в РУ - таблетки покрытые оболочкой) 20 мг, 10 шт. - упаковки ячейковые контурные (2)	35,89
Фамосан	Фамотидин	ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о. - Чешская Республика	таблетки покрытые пленочной оболочкой (в РУ - таблетки покрытые оболочкой) 40 мг, 10 шт. - упаковки ячейковые контурные	35,46
Фамотидин	Фамотидин	Хемофарм концерн А.Д. - Югославия	таблетки покрытые оболочкой 20 мг, 10 шт. - упаковки ячейковые контурные (2)	18,96
Фамотидин	Фамотидин	Хемофарм концерн А.Д. - Югославия	таблетки покрытые оболочкой 20 мг, 10 шт. - упаковки ячейковые контурные (3)	34,41
Фамотидин	Фамотидин	Хемофарм концерн А.Д. - Югославия	таблетки покрытые оболочкой 40 мг, 10 шт. - упаковки ячейковые контурные (2)	40,31
Фамотидин	Фамотидин	Хемофарм концерн А.Д. - Югославия	таблетки покрытые оболочкой 40 мг, 10 шт. - упаковки ячейковые контурные (3)	49,45

Лекарственные препараты фамотидин (МНН) представлены в 85% отечественными лекарственными препаратами, диапазон зарегистрированной цены производителя от 11,09 до 17733,84 руб. (табл.7, 8).

Таблица 7 - Данные государственного реестра лекарственных препаратов по блокаторам H₂-гистаминовых рецепторов (фамотидин российского производства)

ТН	МНН	Производитель, страна	Форма выпуска	Зарегистрированная цена производителя, в руб.
Квамател	Фамотидин	Вл. ОАО "Гедеон Рихтер", Венгрия; Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. АО "ГЕДЕОН РИХТЕР - РУС", Россия	таблетки покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 14 шт. - блистер (2)	106,39
Квамател	Фамотидин	Вл. ОАО "Гедеон Рихтер", Венгрия; Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. АО "ГЕДЕОН РИХТЕР - РУС", Россия	таблетки покрытые пленочной оболочкой, 40 мг, 14 шт. - блистер (1)	91,86
Квамател	Фамотидин	Вл. Пр. ОАО "Гедеон Рихтер", Венгрия; Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. АО "ГЕДЕОН РИХТЕР - РУС", Россия	таблетки покрытые пленочной оболочкой, 40 мг, 14 шт. - блистер (1)	91,86
Квамател	Фамотидин	Вл. Пр. ОАО "Гедеон Рихтер", Венгрия; Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. АО "ГЕДЕОН РИХТЕР - РУС", Россия	таблетки покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 14 шт. - блистер (2)	106,39
Фамотидин	Фамотидин	Вл., Пр. - Хемофарм концерн А.Д. - Югославия; Уп. - ООО "Хемофарм" - Россия	таблетки покрытые оболочкой 20 мг, 10 шт. - упаковки ячейковые контурные (2)	24,44
Фамотидин	Фамотидин	Вл., Пр. - Хемофарм концерн А.Д. - Югославия; Уп. - ООО "Хемофарм" - Россия	таблетки покрытые оболочкой 20 мг, 10 шт. - упаковки ячейковые контурные (3)	37,16
Фамотидин	Фамотидин	Вл., Пр. - Хемофарм концерн А.Д. - Югославия; Уп. - ООО "Хемофарм" - Россия	таблетки покрытые оболочкой 40 мг, 10 шт. - упаковки ячейковые контурные (2)	45,21
Фамотидин	Фамотидин	Вл., Пр. - Хемофарм концерн А.Д. - Югославия; Уп. - ООО "Хемофарм" - Россия	таблетки покрытые оболочкой 40 мг, 10 шт. - упаковки ячейковые контурные (3)	57,23
Фамотидин	Фамотидин	Вл. ООО "Озон", Россия; Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ООО "Озон", Россия	таблетки покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 10 шт. - упаковки ячейковые контурные (3)	26,52
Фамотидин	Фамотидин	Вл. Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ЗАО "Биоком", Россия	таблетки покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 10 шт. - контурная ячейковая упаковка (2)	10,61
Фамотидин	Фамотидин	Вл. Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ЗАО "Биоком", Россия	таблетки покрытые пленочной оболочкой, 40 мг, 10 шт. - контурная ячейковая упаковка (2)	18,35
Фамотидин	Фамотидин	Вл. ООО "МАКИЗ-ФАРМА", Россия; Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ООО "МАКИЗ-ФАРМА", Россия	таблетки покрытые пленочной оболочкой, 40 мг, 10 шт. - контурная ячейковая упаковка (3)	52,88
Фамотидин	Фамотидин	Вл. ООО "МАКИЗ-ФАРМА", Россия; Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ООО "МАКИЗ-ФАРМА", Россия	таблетки покрытые пленочной оболочкой, 40 мг, 10 шт. - контурная ячейковая упаковка (2)	33,89
Фамотидин	Фамотидин	Вл. ООО "МАКИЗ-ФАРМА", Россия; Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ООО "МАКИЗ-ФАРМА", Россия	таблетки покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 10 шт. - контурная ячейковая упаковка (2)	23,74
Фамотидин	Фамотидин	Вл. ООО "МАКИЗ-ФАРМА", Россия; Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ООО "МАКИЗ-ФАРМА", Россия	таблетки покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 10 шт. - контурная ячейковая упаковка (3)	33,87
Фамотидин	Фамотидин	Вл. ООО "Фармпотребсоюз", Россия; Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ПАО "Брынцалов-А", Россия	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 20 мг, - флаконы (5) / в комплекте с растворителем (ампулы) 5 мл -5 шт.	177,34
Фамотидин	Фамотидин	Вл. ООО "Фармаклаб", Россия; Перв. Уп. Пр. ООО Фирма "ФЕРМЕНТ", Россия; Вып. к. Втор. Уп. ЗАО "Обнинская химико-фармацевтическая компания"	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 20 мг, - флаконы (5) / в комплекте с растворителем: натрия хлорида раствор 0.9% (ампулы) 5 мл-5 шт.	201,98
Фамотидин	Фамотидин	Вл. ООО "Фармаклаб" (ООО "Фармаклаб"), Россия; Перв. Уп. Пр. ООО Фирма "ФЕРМЕНТ", Россия; Вып. к. Втор. Уп. ЗАО "Обнинская химико-фармацевтическая компания"	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 20 мг, - флаконы (10) / в комплекте с растворителем: натрия хлорида раствор 0.9% (ампулы) 5 мл-10 шт.	403,96
Фамотидин	Фамотидин	Вл. ООО "Фармаклаб", Россия; Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ООО Фирма	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения,	403,96

		"ФЕРМЕНТ", Россия	20 мг, - флаконы (10) / в комплекте с растворителем: натрия хлорида раствор 0.9% (ампулы) 5 мл-10 шт.	
Фамотидин	Фамотидин	Вл. ООО "Лайф Сайнсе ОХФК", Россия; Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ООО Фирма "ФЕРМЕНТ", Россия	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 20 мг, - флаконы (10) / в комплекте с растворителем: натрия хлорида раствор 0.9% (ампулы) 5 мл 10шт.	403,96
Фамотидин	Фамотидин	Вл. ООО "Лайф Сайнсе ОХФК", Россия; Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ООО Фирма "ФЕРМЕНТ", Россия	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 20 мг, - флаконы (5) / в комплекте с растворителем: натрия хлорида раствор 0.9% (ампулы) 5 мл-5 шт.	201,98
Фамотидин	Фамотидин	Вл. ООО "Фармаклаб", Россия; Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ООО Фирма "ФЕРМЕНТ", Россия	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 20 мг, - флаконы (5) / в комплекте с растворителем: натрия хлорида раствор 0.9% (ампулы) 5 мл-5 шт.	201,98
Фамотидин	Фамотидин	Вл. ООО "Фармпотребсоюз", Россия; Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ПАО "Брынцалов-А", Россия	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 20 мг, - флаконы (5)	177,34
Фамотидин	Фамотидин	Вл. ООО "Б-ФАРМ", Россия; Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ФКП "Курская биофабрика - фирма "БИОК", Россия	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 20 мг, - флаконы (5) / в комплекте с растворителем: натрия хлорида раствор 0.9% (ампулы) 5 мл-5 шт.	183,18
Фамотидин	Фамотидин	Вл. Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ООО "Озон", Россия	таблетки покрытые пленочной оболочкой, 40 мг, 10 шт. - упаковки ячейковые контурные (2)	33,92
Фамотидин	Фамотидин	Вл. Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ООО "Озон", Россия	таблетки покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 10 шт. - контурная ячейковая упаковка (2)	18,50
Фамотидин	Фамотидин	Вл. Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ООО "Озон"	таблетки покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 30 шт. - упаковки ячейковые контурные (1)	27,17
Фамотидин	Фамотидин	Вл. АО "Нижегородский химико-фармацевтический завод", Россия; Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ООО "Хемофарм", Россия	таблетки покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 10 шт. - блистер (2)	29,86
Фамотидин	Фамотидин	Вл. АО "Нижегородский химико-фармацевтический завод", Россия; Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ООО "Хемофарм", Россия	таблетки покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 10 шт. - блистер (3)	45,40
Фамотидин	Фамотидин	Вл. АО "Нижегородский химико-фармацевтический завод", Россия; Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ООО "Хемофарм", Россия	таблетки покрытые пленочной оболочкой, 40 мг, 10 шт. - блистер (2)	55,23
Фамотидин	Фамотидин	Вл. АО "Нижегородский химико-фармацевтический завод", Россия; Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ООО "Хемофарм", Россия	таблетки покрытые пленочной оболочкой, 40 мг, 10 шт. - блистер (3)	69,91
Фамотидин	Фамотидин	Вл. ООО "Б-ФАРМ", Россия; Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ФКП "Курская биофабрика - фирма "БИОК", Россия	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 20 мг, - ампулы (5) / в комплекте с растворителем: натрия хлорида раствор 0.9% (ампулы) 5 мл-5 шт.	183,18
Фамотидин ПСК	Фамотидин	Вл. Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ООО "ПСК Фарма", Россия	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 20 мг, - флаконы (5) / в комплекте с растворителем: натрия хлорида раствор 0.9% (ампулы) 5 мл-5 шт.	177,34
Фамотидин ПСК	Фамотидин	Вл. Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ООО "ПСК Фарма", Россия	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 20 мг, - флаконы (5)	177,34
Фамотидин ШТАДА	Фамотидин	ОАО "Нижфарм" - Россия; Пр. Перв. Уп. Втор. Уп. Вып. к. - ЗАО "МАКИЗ-ФАРМА" - Россия.	таблетки покрытые пленочной оболочкой 20 мг, 10 шт. - упаковки ячейковые контурные (3)	33,87
Фамотидин ШТАДА	Фамотидин	ОАО "Нижфарм" - Россия; Пр. Перв. Уп. Втор. Уп. Вып. к.-ЗАО "МАКИЗ-ФАРМА" - Россия.	таблетки покрытые пленочной оболочкой 20 мг, 10 шт. - упаковки ячейковые контурные (2)	23,74
Фамотидин ШТАДА	Фамотидин	ОАО "Нижфарм" - Россия; Пр. Перв. Уп. Втор. Уп. Вып. к.-ЗАО "МАКИЗ-ФАРМА" - Россия.	таблетки покрытые пленочной оболочкой 40 мг, 10 шт. - упаковки ячейковые контурные (2)	33,89
Фамотидин	Фамотидин	ОАО "Нижфарм" - Россия; Пр. Перв. Уп.	таблетки покрытые пленочной	52,88

ШТАДА		Втор. Уп. Вып. к. - ЗАО "МАКИЗ-ФАРМА" - Россия.	оболочкой 40 мг, 10 шт. - упаковки ячейковые контурные (3)	
Фамотидин -АКОС	Фамотидин	Вл. Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ОАО "Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий "Синтез", Россия	таблетки покрытые пленочной оболочкой, 40 мг, 10 шт. - упаковки ячейковые контурные (2)	21,35
Фамотидин -АКОС	Фамотидин	Вл. Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ОАО "Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий "Синтез", Россия	таблетки покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 10 шт. - упаковки ячейковые контурные (2)	11,09

Таблица 8 - Данные государственного реестра лекарственных препаратов по блокаторам H₂-гистаминовых рецепторов (фамотидин российского производства - ПАО "Красфарма", Россия и ООО "Эллара", Россия)

ТН	МНН	Производитель, страна	Форма выпуска	Зарегистрированная цена производителя, в руб.
Фамотидин	Фамотидин	Вл. Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ПАО "Красфарма", Россия	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 20 мг, - флакон (10)	354,68
Фамотидин	Фамотидин	Вл. Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ПАО "Красфарма", Россия	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 20 мг, - флакон (1)	35,47
Фамотидин	Фамотидин	Вл. Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ПАО "Красфарма", Россия	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 20 мг, - флакон (1) / в комплекте с растворителем: натрия хлорида раствор 0.9% (ампулы) 10 мл-1 шт.	35,47
Фамотидин	Фамотидин	Вл. Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ПАО "Красфарма", Россия	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 20 мг, - флакон (5) / в комплекте с растворителем: натрия хлорида раствор 0.9% (ампулы) 10 мл-5 шт.	177,34
Фамотидин	Фамотидин	Вл. Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ПАО "Красфарма", Россия	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 20 мг, - флакон (1) / в комплекте с растворителем: натрия хлорида раствор 0.9% (ампулы) 5 мл-2 шт.	35,47
Фамотидин	Фамотидин	Вл. Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ПАО "Красфарма", Россия	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 20 мг, - флакон (5) / в комплекте с растворителем: натрия хлорида раствор 0.9% (ампулы) 5 мл-10 шт.	177,34
Фамотидин	Фамотидин	Вл. Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ПАО "Красфарма", Россия	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 20 мг, - флакон (10) / в комплекте с растворителем: натрия хлорида раствор 0.9% (ампулы) 10 мл-10 шт.	354,68
Фамотидин	Фамотидин	Вл. Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ПАО "Красфарма", Россия	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 20 мг, - флаконы (10) / в комплекте с растворителем: натрия хлорида раствор 0.9% (ампулы) 5 мл-20 шт.	354,68
Фамотидин	Фамотидин	Вл. Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ООО "Эллара", Россия	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 20 мг, - ампулы (10)	354,68
Фамотидин	Фамотидин	Вл. Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ООО "Эллара", Россия	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 20 мг, - ампулы (5)	177,34
Фамотидин	Фамотидин	Вл. Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ООО "Эллара", Россия	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 20 мг, - ампулы (500)	17733,84
Фамотидин	Фамотидин	Вл. Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ООО "Эллара", Россия	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 20 мг, - ампулы (250)	8866,92
Фамотидин	Фамотидин	Вл. Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ООО "Эллара", Россия	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 20 мг, - ампулы (50)	1773,38
Фамотидин	Фамотидин	Вл. Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ООО "Эллара", Россия	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 20 мг, - ампулы (25)	886,69
Фамотидин	Фамотидин	Вл. Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ООО "Эллара", Россия	лиофилизат для приготовления	709,35

		"Эллара", Россия	раствора для внутривенного введения, 20 мг, - ампулы (20)	
Фамотидин	Фамотидин	Вл. Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ООО "Эллара", Россия	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 20 мг, - ампулы (5) / в комплекте с растворителем: натрия хлорида раствор 0.9% (ампулы) 5 мл	177,34
Фамотидин	Фамотидин	Вл. Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ООО "Эллара", Россия	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 20 мг, - ампулы (10) / в комплекте с растворителем: натрия хлорида раствор 0.9% (ампулы) 5 мл	354,68
Фамотидин	Фамотидин	Вл. Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ООО "Эллара", Россия	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 20 мг, - ампулы (25) / в комплекте с растворителем: натрия хлорида раствор 0.9% (ампулы) 5 мл	886,69
Фамотидин	Фамотидин	Вл. Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ООО "Эллара", Россия	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 20 мг, - ампулы (125) / в комплекте с растворителем: натрия хлорида раствор 0.9% (ампулы) 5 мл	4433,46
Фамотидин	Фамотидин	Вл. Вып. к. Перв. Уп. Втор. Уп. Пр. ООО "Эллара", Россия	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 20 мг, - ампулы (250) / в комплекте с растворителем: натрия хлорида раствор 0.9% (ампулы) 5 мл	8866,92

При анализе возможности конечным потребителем приобрести в марте 2022 года ЛП фамотидин в интернет-аптеках (г. Смоленск), установлено, что лекарственный препарат по МНН фамотидин - лекарственный препарат квамател (Гедеон Рихтер) имеется в интернет-аптеках в ценовом диапазоне 139,00 – 155,00 рублей; фамотидин (Озон ООО) - 27,00 – 43,60 рублей; фамотидин (Хемофарм) - 64,10 – 86,70 рублей.

Второй этап исследования включал анкетирование фармацевтических работников. Установлено, что все опрошиваемые работают в аптечных учреждениях различной формы собственности, из них 7% (2) заведующие аптекой, 33% (10) провизоры и 60% (18) фармацевты. Стаж работы на этой должности у 77% (23) респондентов составляет менее 5 лет. Большинство специалистов (60%) имеет возраст до 25 лет; 7% (2) опрошиваемых имеют высшую квалификационную категорию, 3% (1) - первую, а 90% (27) респондентов не имеют квалификационную категорию. В 39% (22) случаев опрошенные отметили, что покупатели выбирают препарат по назначению врача, 33% (19) работников сами помогают клиенту определиться с выбором препарата, 16% (9) респондентов отметили значение рекламы в выборе препарата, 12% (7) респондентов отметили, что конечные потребители выбирают препарат по совету родных, друзей и знакомых.

При анализе частоты реализации блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов получили следующие данные: 37% (11) респондентов ответили, что данная группа препаратов реализуется часто, 33% (10) работников – несколько раз в день, у 10% (3) специалистов 1-2 раза в день, а у 20% (6) - редко. Причем самым востребованным препаратом является ранитидин. В 52% (15) случаев работников рекомендуют пациентам блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов, 41% (12) делают это лишь иногда, а 7% (2) респондентов не приходилось рекомендовать данные препараты. Анкетирование показало, что средняя оценка знакомства аптечных работников с данной группой препаратов – 6,5 баллов (из 10 баллов).

Респонденты считают, что наиболее важным качеством препарата является эффективность (80%), затем безопасность и качество (45%), стоимость (30%), меньше всего, по мнению специалистов, важны быстрота эффекта (20%), простота применения (15%) и длительность курса лечения (10%). Респондентами было отмечено, что очень сильное влияние на спрос блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов оказывают низкая цена препарата и работа медицинских представителей. Также большое влияние оказывают расстановка препаратов на прилавках аптеки и широкая реклама в СМИ. Меньше всего имеют значение красивая упаковка и рекламные плакаты в аптеке.

На третьем этапе исследования был проведен анализ потребительских предпочтений при выборе блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов.

Нами было проведено анкетирование, в результате которого было опрошено 80 человек. Возраст опрошенных потребителей: преобладают потребители в возрасте старше 55 лет – 50%

(40), на втором месте потребители от 45 до 54 лет – 37% (30), 8% (6) потребителей в возрасте 18-25 лет, 4% (3) - 35-45 лет, 1% (1) человек в возрасте 25-35 лет.

Среди опрошенных 50% (40) потребителей имеют высшее образование, 34 % (27) – потребителей со средним специальным, 16% (13) – потребителей имеют среднее образование.

По социальному статусу: служащих – 31% (25), студентов – 2% (2), безработных – 8% (6), частных предпринимателей – 14% (11), пенсионеров – 41% (33), инвалидов – 4% (3).

У большинства опрошенных потребителей средний доход за месяц в семье (на одного человека) от 13 890 до 27780 рублей (64% - 51), у 25% (20) – доход от 27780 до 41670 рублей и от 41670 рублей – 11% (9) случаев.

На вопрос «Как часто Вы посещаете врача-терапевта?» 61% (49) потребителей ответили «1 раз в несколько месяцев», 4% (3) посещают врача 1 раз в месяц, посещают терапевта 1 раз в год все остальные респонденты – 35% (28).

Большинство опрошенных приобретают лекарственные препараты за полную стоимость – 84% (67) и лишь 16% (13) на льготных условиях. В 71% (57) случаев респонденты имеют проблемы с желудочно-кишечным трактом, 8% (6) опрошенных точно не знают, есть ли у них такие заболевания, 21% (17) опрошенных приобретали лекарственные препараты для родственников.

В 11% (9) случаев респонденты тратят в среднем на лекарственные препараты от 500 до 1000 рублей в месяц, 51% (41) респондентов тратят на лекарства от 1000 до 2000 рублей, 14% (11) – от 2000 до 3000 рублей в месяц, остальные 24% (19) более 3000 рублей в месяц.

В 75% (60) случаев респонденты ответили, что принимают лекарственный препарат на основании рекомендаций врача, 15% (5) – препарат порекомендовали знакомые или родственники.

Причем большинство респондентов считает, что наиболее полную информацию о лекарственном препарате можно получить из интернета 52% (42), от врача 29% (23) и из аннотации – 15 (19%).

В ходе анкетирования выяснилось, что все 100% (80) респондентов довольны оформлением упаковки лекарственных препаратов, в 91% (73) случаев опрошенные предпочитают лекарственные препараты отечественного производства.

Конечные потребители выбирают аптечное учреждение в зависимости от: близости к дому – 40% (32), наличия скидок и льгот 41% (33), а также расположения по пути с работы – 19% (15).

Наиболее важной характеристикой препарата респонденты (100%) считают эффективность.

Среди опрошенных практически все 91% (73) респонденты отметили, что не знакомы с лекарственными препаратами из группы блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов, но при названии препаратов по МНН (фамотидин и ранитидин) в 100% (80) случаев отметили, что знакомы с такими названиями.

Обсуждение результатов исследования

В соответствии с Конституцией Российской Федерации в совместном ведении Российской Федерации и субъектов Российской Федерации находится координация вопросов здравоохранения [7], в том числе обеспечение оказания доступной и качественной медицинской помощи, сохранение и укрепление общественного здоровья, создание условий для ведения здорового образа жизни, формирования культуры ответственного отношения граждан к своему здоровью. Органы местного самоуправления в соответствии с Федеральным законом «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» обеспечивают в пределах своей компетенции доступность медицинской помощи.

Заболевания органов пищеварения, по-прежнему, занимают одно из центральных мест по распространенности, социально-медицинской значимости.

На сегодняшний день актуальным является совершенствование лекарственного обеспечения ЛП, применяемыми при лечении заболеваний органов пищеварения, ключевым фактором которого в современной экономической среде становится эффективное взаимодействие всех участников фармацевтического рынка [6].

В исследовании установлено, что исследуемая группа является, конечно, не лидирующим (по объему аптечных продаж), но развивающимся сегментом, в том числе, российского фармацевтического рынка [2].

Заключение

По данным Росстата наблюдается снижение заболеваемости населения, в частности, болезнью органов пищеварения (впервые установленный диагноз). В 2020 г. отмечается снижение на 7,1 тыс. человек относительно 2019 г.; на 1000 человек населения в 2020 г. снижение на 7,8 тыс. человек относительно показателей 2019 г.

Фармацевтический рынок препаратов группы H₂-гистаминовых блокаторов в Российской Федерации представлен международными непатентованными наименованиями - ранитидин и фамодидин. Лекарственные препараты ранитидин (МНН) представлены в 64% случаев зарубежными компаниями-производителями, диапазон зарегистрированной цены производителя от 11,39 до 160,67 руб.; в 36% случаев - отечественными компаниями-производителями, диапазон зарегистрированной цены производителя от 11,38 до 52,69 руб. Лекарственные препараты фамотидин (МНН) представлены в 85% отечественными лекарственными препаратами, диапазон зарегистрированной цены производителя от 11,09 до 17733,84 руб.; в 25% - зарубежными лекарственными препаратами, диапазон зарегистрированной цены производителя от 34,41 до 201,98 руб.

В марте 2022 г. установлено, что из всех препаратов ранитидин (МНН), зарегистрированных в ГРЛС в 2022 г. невозможно дистанционно в интернет-аптеках (г. Смоленск) приобрести ни один лекарственный препарат; доступен был лекарственный препарат по МНН фамодидин - лекарственный препарат квамател (Гедеон Рихтер) имеется в интернет-аптеках в ценовом диапазоне 139,00 – 155,00 рублей; фамотидин (Озон ООО) - 27,00 – 43,60 рублей; фамотидин (Хемофарм) - 64,10 – 86,70 рублей.

В ходе исследования составлен портрет фармацевтического работника – это фармацевт-женщина в возрасте до 25 лет, стаж работы на этой должности менее 5 лет, без квалификационной категории. В основном покупатели выбирают препараты по назначению врача, данная группа препаратов реализуется в аптеках часто. В 52% случаев фармацевтические работники рекомендуют пациентам блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов, средняя оценка знакомства аптечных работников с данной группой препаратов – 6,5 баллов (из 10 баллов). Наиболее важным качеством препарата, на взгляд фармацевтического работника, является эффективность (80%), отмечено, что существенное влияние на спрос блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов оказывают низкая цена препарата и работа медицинских представителей.

Конечный потребитель – это в основном человек в возрасте старше 55 лет (чаще пенсионеры), имеет высшее образование, средний доход за месяц в семье (на одного человека) от 13 890 до 27780 рублей, 1 раз в несколько месяцев посещает врача-терапевта. Потребители приобретают лекарственные препараты за полную стоимость, имеют дисфункцию органов пищеварения, тратят на лекарства от 1000 до 2000 рублей, принимают лекарственный препарат на основании рекомендаций врача. Респонденты отметили, что наиболее полную информацию о лекарственном препарате можно получить из интернета, от врача, из аннотации. Все 100% респондентов довольны оформлением упаковки лекарственных препаратов, в 91% случаев опрошенные предпочитают лекарственные препараты отечественного производства. Конечные потребители выбирают аптечное учреждение, расположенное в районе проживания, важно наличие скидок и льгот и расположение аптеки по пути следования с работы. Наиболее важной характеристикой препарата респонденты (100%) считают эффективность. Среди опрошенных практически все респонденты – 91% (73) отметили, что не знакомы с лекарственными препаратами из группы блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов, но при названии препаратов по МНН (фамотидин и ранитидин) в 100% (80) случаев заявили, что им известны такие названия.

Литература (references)

1. Агафонова Н.А., Яковенко Э.П., Минушкин О.Н. Возможности современной фармакотерапии при заболеваниях органов пищеварения с использованием отечественных препаратов // Медицинский совет. – 2016. – №14. – С. 8-16. [Agafonova N.A., Ykovenko E.P., Minushkin O.N. *Medicinskij sovet*. Medical Advice. – 2016. – N14. – P. 8-16. (in Russian)]
2. Базаркина О.В., Ибрагимова А.Н. Маркетинговый подход к изучению рынка антацидных и противоязвенных лекарственных // Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и

- образование в XXI веке». – 2016. – №2., Т.8. – С. 54-55. [Bazarkina O.V., Ibragimova A.N. *Elektronnyj nauchno-obrazovatel'nyj vestnik «Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke»*. Electronic Scientific and Educational Bulletin «Health and Education in the XXI Century». – 2016. – N2., V.8. – P. 54-55. (in Russian)]
3. Бутов М.А., Шурпо Е.М., Кузнецов П.С., Шелухина С.В. Препараты мебеверина в лечении функциональных заболеваний органов пищеварения // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – №5. – С. 36-41. [Butov M.A., Shurpo E.M., Kuznetsov P.S., Shelukhina S.V. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. Experimental and Clinical Gastroenterology. – 2013. – N5. – P. 36-41. (in Russian)]
 4. Государственный реестр лекарственных средств [электронный ресурс] / Министерство Здравоохранения Российской Федерации – URL: <https://grls.rosminzdrav.ru>. [Ministerstvo Zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. Ministry of Health of the Russian Federation. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (in Russian)]
 5. Денисова М.Д. Препараты для лечения заболеваний органов пищеварения // Ремедиум. – 2010. – № 1. – С. 20-25. [Denisova M.D. *Remedium*. Remedy. – 2010. – N1. – P. 20-25. (in Russian)]
 6. Ибрагимова А.Н., Базаркина О.В. Теоретические основы оптимизации взаимодействия на рынке противоязвенных лекарственных препаратов // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2013. – №6. – С. 43-46. [Ibragimova A.N., Bazarkina O.V. *Vestnik Rossijskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Medicina*. Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine. – 2013. – N6. – P. 43-46. (in Russian)]
 7. Постановление Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2021 г. № 2505. Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов. [Pravitel'stvo Rossijskoj Federacii. Government of the Russian Federation. - 28.12.2021. - N 2505. (in Russian)]
 8. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12.10.2019 № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год» с изменениями, внесенными распоряжением Правительства РФ от 23 декабря 2021 г. № 3781-р вступающими в силу с 1 января 2022 года. [Pravitel'stvo Rossijskoj Federacii. Government of the Russian Federation. - 12.10.2019. - N 2406-p. (in Russian)]
 9. Ткач С.М. Диагностика и лечение кислотозависимой патологии у больных сахарным диабетом // Клиническая эндокринология. – 2017. – №3(59). – С. 21-27. [Tkach S.M. *Klinicheskaya endokrinologiya*. Clinical Endocrinology. – 2017. – N3(59). – С. 21-27. (in Russian)]
 10. <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>
 11. <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13218>

Информация об авторах

Бондаренкова Ольга Андреевна – очный аспирант кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: o.a.bondarenkova@yandex.ru

Крикова Анна Вячеславовна – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой управления и экономики фармации, декан фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: anna.krikova@mail.ru

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

Дмитриева Елена Владимировна – старший преподаватель кафедры физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vernulas@mail.ru

Зайцева Вера Михайловна – кандидат психологических наук, доцент кафедры иностранных языков, начальник международного управления ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: verazaytseva@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.035.1

3.4.3 Организация фармацевтического дела

DOI: 10.37903/vsgma.2022.2.27

EDN: TMSAPE

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЦЕЛЯХ СОДЕЙСТВИЯ РАЦИОНАЛЬНОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

© Трапезникова Н.А., Ростова Н.Б.

*Пермская государственная фармацевтическая академия, Россия, 614990, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2**Резюме*

Цель. Предложить методологию разработки автоматизированной информационной системы «АнтиВИЧ-1», целью которой является поддержка принятия решений при выборе и назначении наиболее благоприятной комбинации антиретровирусных препаратов для конкретного ВИЧ-инфицированного пациента с учетом критериев эффективности и безопасности.

Методика. В основу функционирования системы положены производственные правила, полученные в результате кластерного анализа реальных назначений антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированным пациентам, сформулированные критерии эффективности и безопасности, противопоказания к применению антиретровирусных препаратов, фактическое наличие в медицинской организации.

Результаты. Описана методология разработки автоматизированной информационной системы «АнтиВИЧ-1», в которой имеется возможность изменений условий выбора комбинации, при этом пользователям открывается возможность управления выбором антиретровирусных препаратов и их комбинаций в зависимости от поставленной задачи.

Заключение. Использование предложенной автоматизированной информационной системы в клинической практике лечения ВИЧ-инфекции позволит рационализировать выбор и назначение антиретровирусных препаратов, повысить эффективность и безопасность терапии, персонализировать подход к каждому пациенту, предупредить возможные нежелательные реакции.

Ключевые слова: информационные технологии, автоматизированная информационная система, ВИЧ-инфекция, антиретровирусные препараты, рациональное использование лекарственных средств

INFORMATION TECHNOLOGIES FOR PROMOTING RATIONAL USE OF MEDICINES

Trapeznikova N.A., Rostova N.B.

*Perm State Pharmaceutical Academy, 2, Poleyaya St., 614990, Perm, Russia**Abstract*

Objective. To propose the methodology of development of the automated information system "AntiVICH-1". It aims to support decision-making in selecting and prescribing the most appropriate combination of antiretroviral medicines for a specific HIV-infected patient, taking into account effectiveness and safety criteria.

Methods. The functioning of the system is based on the production rules obtained as a result of the cluster analysis of the real prescriptions of antiretroviral therapy to HIV-infected patients, the formulated criteria of effectiveness and safety, contraindications for the use of antiretroviral medicines, the actual presence in the medical organization.

Results. By changing the conditions for selecting the combination, users have the opportunity to manage the choice of antiretroviral medicines and their combinations depending on the task at hand.

Conclusions. The use of the proposed automated information system in the clinical practice of HIV-infection treatment will allow to rationalize the choice and prescription of antiretroviral medicines, increase the efficiency and safety of therapy, personalize the approach to each patient, prevent possible adverse reactions.

Keywords: information technology, automated information system, antiretroviral medicines, rational use of medicines

Введение

Формирование рациональной и сбалансированной системы лекарственного обеспечения населения является одной из ключевых задач государственной политики в сфере здравоохранения. Одним из мероприятий по рационализации использования лекарственных препаратов (ЛП), определена разработка и внедрение информационных технологий, систем электронных назначений и их интеграция с системами поддержки принятия решений в области рациональной фармакотерапии [16].

Реализация задач по оптимизации лекарственного обеспечения особенно актуально для социально-значимых заболеваний, например ВИЧ-инфекции. Именно рациональная антиретровирусная терапия (АРТ) является ключевым инструментом сдерживания и контроля этого заболевания [14, 15]. Согласно рекомендациям национальных и наднациональных документов, лечение ВИЧ-инфекции, как правило, проводят комбинацией 3-4 антиретровирусных препаратов (АРП) из 2 различных классов [1, 22]. По данным Государственного реестра (по состоянию на 08.01.2017 год) в РФ зарегистрировано 33 АРП из 6 классов: из них 25 МНН - монокомпонентных препаратов и 8 комплексных (двух- и трехкомпонентных) ЛП, что соответствуют 535 ЛП с учетом лекарственных форм, существующих дозировок и фасовок [5].

Результаты изучения назначений АРТ позволили установить, что подавляющему количеству ВИЧ-инфицированных назначаются ЛП, соответствующие рекомендациям РФ и ВОЗ в части комбинаций классов. В то же время больше половины назначений терапия не соответствуют рекомендациям ВОЗ и РФ в части назначений комбинаций конкретных АРП [20]. Кроме этого, изучение информированности медицинских специалистов по вопросам рациональной АРТ показало, что 46,2% респондентов отмечали трудности при оценке схем лекарственной терапии, по критериям эффективности и безопасности. Для рационального выбора и назначения (61,5%) отметили потребность в получении дополнительной информации о АРП [8].

Согласно исследованиям эффективности АРТ, которая назначалась пациентам в соответствии с рекомендациями РФ, выявлены случаи иммунологической, вирусологической и клинической неэффективности в 22%, 7,3% и 9% соответственно. В качестве причин, объясняющих выявленную неэффективность, были определены нарушения пациентами режима приема АРТ, фармакорезистентность, в т. ч. множественная, вторичные заболевания (туберкулез, герпетические инфекции, лимфома и т.д.), отсутствие иммунологического ответа ВИЧ-инфицированного пациента [13].

Российскими рекомендациями в качестве благоприятных для терапии ВИЧ-инфекции определены 56 комбинаций АРП. При помощи решения классической задачи комбинаторики (определение числа сочетаний без повторений) было установлено, что гипотетическое количество всевозможных комбинаций конкретных АРП, включенных в классы, рекомендованные Российскими документами, составляет 1428 комбинаций. При условии исключения из этого гипотетического количества, комбинаций АРП, несочетаемых между собой вследствие взаимодействия или нежелательного воздействия и т. д. остается вопрос о том, есть ли среди оставшихся комбинации те, что могут оказаться благоприятными для ВИЧ-инфицированного; а если есть - то, как из всего этого многообразия выбрать наиболее эффективную и безопасную?

Принципиально 2 типа критериев определяют эффективность и безопасность терапии: характеристика пациента (состояние пациента, сведений социального характера, информации о семейных факторах риска, клинических и лабораторных данных текущего состояния пациента, информации о других инфекциях, предыдущей АРТ) и характеристики и свойства лекарственных препаратов.

Целью исследования явилось создание информационной технологии пациенто-ориентированной терапии на основе алгоритма проведения рационального выбора и назначения АРП и их комбинаций, как прототипа системы поддержки принятия решений в области рациональной фармакотерапии.

Методика

Процесс разработки базировался на положениях нормативно-правовых актов, рекомендациях РФ и ВОЗ в отношении АРТ. Основными источниками информации выступали инструкции по медицинскому применению, типовые клинико-фармакологические статьи, адекватные и сопоставимые сданные из медицинских карт пациентов. В процессе разработки использовался системный подход, включающий в себя методы структурно-логического, кластерного и контент-анализов, обобщения и группировки. Обработка результатов осуществлялась с использованием математических методов и компьютерных технологий.

Результаты

Для достижения цели предложена методология разработки АИС и установлены компоненты, необходимые для функционирования и обеспечения процессов системы, в том числе подсистемы: организационного, информационного, технического обеспечения и другие [4].

АИС была реализована с использованием элементов методологии Rational Unified Process (RUP), предлагающая итеративную модель разработки, в которой жизненный цикл проекта состоит из четырех фаз: начало, проектирование, построение, внедрение [2, 3]. Использование элементов методологии RUP было выбрано по ряду причин, в том числе быстрое реагирование на меняющиеся требования, обнаружение и устранение рисков на ранних стадиях проекта, эффективный контроль качества создаваемого продукта и возможность изменения степени формализации в зависимости от потребностей проекта.

Предлагаемая методология разработки АИС «АнтиВИЧ-1» включает этапы: «Старт проекта», «Проектирование», «Построение», «Внедрение».

1. «Старт проекта»

На этапе «Старта проекта», который включает в себя подготовительные работы и выработку основной стратегии реализации проекта, были сформулированы цели и задачи системы и основные требования к АИС.

Основной целью АИС является осуществление поддержки принятия решений при выборе и назначении наиболее благоприятной комбинации АРП для конкретного ВИЧ-инфицированного с учетом критериев эффективности и безопасности ЛП. Использование АИС направлено на решение следующих задач:

- повысить эффективность и безопасность АРТ посредством обоснованности сделанных назначений и сокращения времени принятия решений,
- снизить нагрузку на персонал медицинских организаций,
- повысить экономическую эффективность расходования финансовых средств,
- осуществить сбор и анализ различных статистических данных для дальнейших исследований эффективности и безопасности АРТ,
- повысить качество образования медицинских и фармацевтических специалистов при использовании АИС в образовательном процессе.

Основной подсистемой АИС является подсистема выдачи рекомендаций по назначению комбинаций АРП, которая реализуется по технологии экспертных систем. Процесс составления перечня рекомендованных комбинаций АРП включает в себя выбор классов и конкретных АРП. АИС должна объяснять выданные рекомендации и предоставлять возможность редактировать базу знаний. При этом для взаимодействия с пользователем должен использоваться подходящий графический интерфейс.

Система должна позволять вести учёт пациентов по таким параметрам, как: идентификационный код (для соблюдения анонимности), дата рождения, пол, путь заражения, стадию заболевания, результаты лабораторных и инструментальных методов анализа, оппортунистические инфекции. Обеспечение эффективности и корректности работы АИС обуславливается использованием:

- ключевыми параметрами, определяющими подбор оптимальной схемы лекарственной терапии;
- достоверной информации об эффективности и безопасности АРП и их комбинаций;

- рекомендаций РФ и ВОЗ о подходах к АРТ;
- положений нормативно-правовых актов в отношении АРТ;
- последующего мониторинга эффективности и безопасности назначенной АРП и их комбинаций.

Для обеспечения объективности, актуальности и достоверности работы АИС допустимо использование исключительно официальных источников о ЛП и научных публикаций, прошедших экспертную оценку [5, 6, 7, 18].

При определении ключевых параметров, определяющих подбор рациональной комбинации антиретровирусной терапии была выдвинута гипотеза в возможном влиянии 2-х групп факторов – параметры ВИЧ-инфицированного пациента и характеристики и свойства АРП, для подтверждения которой была проведена экспертная оценка медицинскими специалистами, вовлеченными в процесс оказания лекарственной помощи ВИЧ-инфицированным пациентам. Перечень для экспертной оценки включал 100 параметров, 74 из которых характеризуют ВИЧ-инфицированного пациента, сформированных на основе рекомендаций ВОЗ и РФ, медико-социального портрета ВИЧ-инфицированного, и 26 параметров о свойствах и характеристиках АРП и их комбинаций, сгруппированных на основе официальной информации из инструкций по медицинскому применению и клинико-фармакологических статей. Экспертная оценка проводилась в 2 этапа: 1. определялась целесообразность учета параметров – «всегда», «иногда», «не учитывать»; 2. Из параметров категории «всегда» определялся характер влияния – прямой или косвенный. Окончательный перечень, включающий 66 параметров, не представлялось возможным использовать для формирования АИС как по причине отсутствия необходимых данных в медицинской документации пациента, так и по причине не стандартизованности данных (неодинаковые методики определения (тест-системы) и единицы измерения у лабораторных показателей пациентов; дескриптивное представление параметров индивидуальное для пациента и др.) [9].

В этой связи для определения минимальных «входных параметров» применялся метод кластерного анализа. Были проанализированы адекватные и сопоставимые сведения, извлеченные из медицинских карт ВИЧ-инфицированных пациентов (пол пациента, стадия ВИЧ-инфекции на момент назначения АРТ, путь заражения, оппортунистические заболевания, наличие противопоказаний). В результате анализа была показана возможность использования выбранных характеристик пациента при работе АИС и формировании продукционных правил выбора комбинаций классов АРП.

В части параметров эффективности и безопасности АРП и их комбинаций было предложено оценивать на основании включения их в рекомендации ВОЗ или РФ о проведении АРТ, информации о включении АРП в Перечень жизненно необходимых и важнейших ЛП (ЖНВЛП) и Стандарт медицинской помощи, и использование информации о способности АРП влиять на показатели клинико-лабораторной диагностики, проявлять нежелательные реакции и сведения о противопоказаниях к применению АРП, соответственно [11, 17, 19, 21].

2. «Проектирование»

На этапе проектирования нами была смоделирована АИС в рамках ее входных и выходных параметров, базы знаний и «правил вывода» наиболее оптимальной схемы.

Было сделано предположение, что начальные основные входные параметры АИС можно установить посредством анализа реальной практики. Для этого был выбран метод кластерного анализа данных о назначенном лечении 123 пациентам с ВИЧ-инфекцией, получающим медицинскую помощь ГКУЗ «ПКЦ СПИД и ИЗ». В результате проведенного анализа были установлены входные параметры, а также продукционные правила, при применении которых к введенным характеристикам ВИЧ-инфицированного пациента (входной параметр), система выдает рекомендацию о благоприятной схеме АРП (выходной параметр) [10].

Для того, чтобы АИС могла покрывать максимально возможное количество АРП, база знаний АИС должна содержать информацию обо всех АРП, зарегистрированных на территории РФ, и их принадлежность к классам [5]. В качестве источника информации был выбран Государственный реестр лекарственных средств, где содержатся записи о действующей регистрации ЛП. Опциональная функция АИС - фактическое наличие АРП в медицинской организации, способствует оперативному назначению АРТ.

В качестве критериев оценки безопасности выступила консолидированная информация о нежелательных реакциях АРП и их способности влиять на показатели клинико-лабораторной диагностики [9].

В целом, основу функционирования АИС (рисунок 1) составляет подсистема логического вывода, которая использует информацию из базы знаний и генерирует рекомендации по выдаче рекомендаций об оптимальной комбинации АРП, подобранной для конкретного пациента. Работа АИС представляет собой два последовательных шага (выбор классов АРП и комбинаций конкретных АРП), для каждого которых из базы выбирается правило, применяемое к текущему содержимому рабочего множества.



Рис. 1. Модель функционирования автоматизированной информационной системы «АнтиВИЧ-1»
3. «Построение»

На этом этапе предложенная методология была положена в основу разработки АИС, после чего произведено тестирование системы (проверка правильности кода АИС).

Для проверки использовались данные, используемые в описанном выше кластерном анализе [10]. По результатам проверки среди комбинаций классов АРП, рекомендованных АИС, всегда присутствовала комбинация, которая совпадала с успешной для пациента комбинацией. Поскольку знания для системы извлекаются из реальной статистики, при разработке АИС необходимо учитывать тот факт, что вероятность выбора оптимальной схемы лечения повышается вместе с увеличением количества и качества исходных данных, учтенных в базе знаний системы.

Далее для правильного и эффективного использования системы с целью получения рекомендации по назначению схем АРП составляется руководство пользователя с подробным описанием всех действий, в том числе решения возможных проблем.

4. «Внедрение»

Предлагаемая методология была положена в основу АИС «АнтиВИЧ-1», позволяющей осуществлять пациенто-ориентированный, эффективный и безопасный выбор схемы лечения ВИЧ-инфекции и получать информацию о свойствах и характеристиках АРП без учета параметров ВИЧ-инфицированного. Для совершенствования системы необходима ее апробация в реальной практике и дальнейшая оценка ее эффективного функционирования.

Обсуждение

Общие возможности функционирования созданной системы представлены в табл. 1.

Таблица 1. Функциональные возможности автоматизированной информационной системы «АнтиВИЧ-1»

Автоматизированная информационная система «АнтиВИЧ-1»		
Выдача рекомендаций с учетом:	Учет пациентов и их параметров и параметров АРП:	Запрос и выдача информации на экран о:
<ul style="list-style-type: none"> • рекомендаций РФ • рекомендаций ВОЗ • количества НР • количества показателей КЛД • фактического наличия АРП в медицинской организации • включения в перечень ЖНВЛП • включения в Стандарт лечения • параметров ВИЧ-инфицированного • с учетом противопоказаний 	<ul style="list-style-type: none"> • пол пациента • стадия основного заболевания • путь заражения ВИЧ • оппортунистические заболевания • НР и КЛД отдельных АРП • НР и КЛД комбинаций АРП, включенных в рекомендации РФ и ВОЗ • противопоказания к применению АРП 	<ul style="list-style-type: none"> • комбинациях АРП согласно рекомендациям РФ • комбинациях АРП согласно рекомендациям ВОЗ • НР и КЛД отдельных АРП • НР и КЛД комбинаций АРП, включенных в рекомендации РФ и ВОЗ • противопоказаниях к применению АРП

Результаты сравнения АИС с имеющимися системами (программ Pharm Expert, «ARVT Calc») в отношении проведения АРТ в табл. 2.

Таблица 2. Сравнительная оценка параметров программ и сервисов Pharm Expert, «ARVT Calc» и «АнтиВИЧ-1»

Параметр оценки	Сведения о сравниваемых продуктах		
	PharmExpert [13]	ARVT Calc [14]	АИС «АнтиВИЧ-1»
Сведения о пациенте	учитывают частично (особенности ВИЧ-инфицированного не учитываются)	не учитываются	учитываются особенности ВИЧ-инфицированного
Сведения о безопасности (НР)	не отражаются	позволяет получить сведения о безопасности и взаимодействии АРП (только 40% информации снабжено ссылками на источники)	АРП и их комбинации возможно отранжировать по количеству НР и КЛД
Выдача рекомендаций о комбинациях АРП	рекомендации не выдаются, оцениваются только АРП, выбранные пользователем	рекомендации не выдаются, оцениваются только АРП, выбранные пользователем	выдает рекомендации ранжированным списком от наиболее к наименее благоприятным
Обоснование рекомендаций	нет	нет	да

Как видно из табл. 2, АИС «АнтиВИЧ-1» обладает рядом преимуществ перед имеющимися программами. Следует отметить, что в перспективе планируется введение дополнительных функций: сбор статистических данных и постоянное мониторингирование эффективности и безопасности назначенных схем. Права на разработанную программу закреплены Свидетельством о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018666848 АИС «АнтиВИЧ-1» от 21 декабря 2018 года, выданным Федеральной службой по интеллектуальной собственности (Роспатент).

Предлагаемая методология разработки программы и модель функционирования может быть использована для формирования систем поддержки принятия решений в области рациональной фармакотерапии по другим нозологиям.

Необходимо отметить многофункциональность разработанной системы АИС «АнтиВИЧ-1», позволяющей работать как инструмент по выбору, так и как информационный источник. Функционально программа позволяет осуществлять несколько уровней (порядков) подбора оптимальной схемы лечения:

1. С учетом необходимых параметров пациента и среди всех ЛП, зарегистрированных в РФ;
2. С учетом параметров пациента и только среди АРП, включенных в регламентирующие перечни АРП (стандарты, клинические рекомендации, перечень ЖНВЛП);

3. С учетом параметров пациента и только среди АРП, имеющих на данный момент в медицинской организации.

Структуризация системы информации о АРП и их комбинациях при наполнении системы, позволяет использовать ее в качестве информационного источника. Предложенный вариант информации позволяет медицинскому специалисту изучить наглядно характеристики и свойства АРП и их комбинаций, вне зависимости от параметров пациента, что может быть целесообразным инструментом при формировании заявок на поставку препаратов в медицинскую организацию.

Кроме этого, система может выступать в качестве инструмента проведения оценки рациональности реальной терапии, что является составляющей системы рационального назначения и использования лекарственных препаратов на уровне медицинской организации.

Заключение

Внедрение АИС «АнтиВИЧ-1» в практику здравоохранения позволило оценить ее эффективность в оптимизации лекарственной помощи ВИЧ-инфицированным в клинической практике, посредством рационализации выбора и назначения АРП, что отвечает задачам государственной политики в части лекарственного обеспечения населения и направлена на рационализацию использования ЛС.

Литература (References)

1. ВИЧ-инфекция у взрослых: клинические рекомендации. Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. – 2017. – 64 с. URL: <http://rushiv.ru/klinicheskie-rekomendatsii-vich-infektsiya-u-vzroslyh/> [*VICH-infekcija u vzroslyh: klinicheskie rekomendacii*. HIV infection in adults: clinical guidelines. – 2017. – 64 p. URL: <http://rushiv.ru/klinicheskie-rekomendatsii-vich-infektsiya-u-vzroslyh/> (in Russian)]
2. Гаврилова Т. А., Хорошевский В.Ф. Базы знаний интеллектуальных систем. – Санкт-Петербург: Питер, 2000. – 384 с. [Gavrilova T.A., Khoroshevskiy V.F. *Bazy znaniy intellektual'nyh sistem*. Knowledge Base Intelligent Systems. – Saint Petersburg: Piter, 2000. – 384 p. (in Russian)]
3. Головин П.А., Нечаев В.А., Нечаев Д.А. Экспертные системы для классификации болезней в медицинской диагностике // Биотехнические измерительно-вычислительные системы. – 2006. – №26. – С. 80-84. [Golovin P.A., Nechaev V.A., Nechaev D.A. *Biotehnicheskie izmeritel'no-vychislitel'nye sistemy*. Biotechnical measuring and computing systems. – 2006. – N26. – P. 80-84 (in Russian)]
4. ГОСТ 34.003.-90. Информационные технологии. Комплекс стандартов на автоматизированные системы. Автоматизированные системы. Термины и определения. URL: <http://docs.cntd.ru/document/gost-34-003-90>. [GOST 34.003.-90. *Informacionnye tehnologii. Kompleks standartov na avtomatizirovannye sistemy*. Avtomatizirovannye sistemy. Terminy i opredelenija. Information technology. A set of standards for automated systems. Automated systems. Terms and definitions. URL: <http://docs.cntd.ru/document/gost-34-003-90> (in Russian)]
5. Государственный реестр лекарственных средств – 08.01.2017. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> [*Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv*. State register of medicines. – 08.01.2017. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> (in Russian)]
6. Государственный реестр лекарственных средств: официальное издание, Т. II, Ч.1. Типовые клинико-фармакологические статьи. – М.: Медицина, 2006. – 568 с. [*Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv: ofic. izd., T. II, Ch.1. Tipovye kliniko-farmakologicheskie stat'i*. State Register of Medicines: official edition, V.II, P.1. Typical clinical and pharmacological articles. – Moscow: Medicine, 2006. – 568 p. (in Russian)]
7. Государственный реестр лекарственных средств: офиц. изд., Т. II, Ч.2. Типовые клинико-фармакологические статьи. – М.: Медицина, 2006. – 560 с. [*Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv: ofic. izd., T. II, Ch.2. Tipovye kliniko-farmakologicheskie stat'i*. State Register of Medicines: official edition, V.II, P.2. Typical clinical and pharmacological articles. – Moscow: Medicine, 2006. – 560 p. (in Russian)]
8. Гудилина Н. А., Иванова Э. С., Ростова Н. Б. Рациональная антиретровирусная терапия ВИЧ-инфицированных: мнение медицинских специалистов // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2018. – №6. – С. 411-414. [Gudilina N. A., Ivanova E. S., Rostova N. B. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. Problems of Social Hygiene, Public Health, and History of Medicine. – 2018. – N6. – P. 411-414. (in Russian)]
9. Гудилина Н.А. Разработка методического подхода по рациональному выбору и назначению антиретровирусных препаратов с использованием информационных технологий: Дис. ... канд. фарм. наук. – ПГФА, 2018. – 280 с. [Gudilina N.A. *Razrabotka metodicheskogo podhoda po racional'nomu vyboru i*

- naznacheniju antiretrovirusnyh preparatov s ispol'zovaniem informacionnyh tehnologij (kand.dis.). Development of a methodological approach to the rational choice and prescription of antiretroviral drugs using information technology (Candidate Thesis): - PSPA, 2018. – 280 p. (in Russian)]*
10. Гудилина Н.А., Иванова Э. С., Сибиряков А. В. и др.. Использование кластерного анализа при разработке подходов по выбору и назначению схем лечения ВИЧ-инфицированным пациентам // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. - Т.16, №3. - С. 52-60. [Gudilina N.A., Ivanova E.S., Sibiryakov A.V. i dr. *Bulleten' sibirskoy meditsiny*. Bulletin of Siberian Medicine. – 2017. – V.16, N3. – P. 52-60. (in Russian)]
 11. Гудилина Н.А., Ростова Н.Б. Нежелательные побочные реакции лекарственных препаратов как критерий безопасности терапии // Медицинский альманах. – 2017. – Т.48, №3. – С. 186-192. [Gudilina N.A., Rostova N.B. *Meditsinskiy al'manakh*. Medical Almanac. – 2017. – V.48, N43. – P. 186-192. (in Russian)]
 12. Калькулятор взаимодействия позволяет определить степень взаимодействия антиретровирусных препаратов с прочими препаратами ARVT. URL: <https://calc.arvt.ru/calc/sideeffects> [Kal'kuljator vzaimodejstvija pozvoljaet opredelit' stepen' vzaimodejstvija antiretrovirusnyh preparatov s prochimi preparatami ARVT. Interaction Calculator allows you to determine the degree of interaction of antiretroviral drugs with other drugs ARVT Cals.URL: <https://calc.arvt.ru/calc/sideeffects> (in Russian)]
 13. Олейник А. Ф., Фазылов В. Х., Бешимов А. Т. Клинико-иммунологические и вирусологические показатели эффективности антиретровирусной терапии // Вестник РГМУ. – 2017. – №1. – С. 59-65. [Oleinik A.F., Fazylov V.K., Beshimov A.T. *Vestnik RGMU*. Bulletin of the RSMU. – 2017. – N1. – P. 59-65. (in Russian)]
 14. Постановление Правительства РФ от 01.12.2004 №715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих» [Resolution of the Government of the Russian Federation of 01.12.2004 No. 715 "On Approval of the List of Socially Significant Diseases and the List of Diseases Dangerous to Others (in Russian)]
 15. Постановление Правительства РФ от 10.05.2007 №280 «О федеральной целевой Программе «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007-2012 годы)» [Resolution of the Government of the Russian Federation of 10.05.2007 No. 280 "On the Federal Target Program "Preventing and Fighting Socially Significant Diseases (2007-2012)" (in Russian)]
 16. Приказ Минздрава России от 13.02.2013 №66 «Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 13.02.2013 No. 66 "On approval of the Strategy of drug provision for the population of the Russian Federation for the period up to 2025 and its implementation plan" (in Russian)]
 17. Приказ Минздрава России от 24.12.2012 № 1511н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекцией)» [Order of the Ministry of Health of Russia No. 1511n of 24.12.2012 "On Approval of the Standard of Primary Health Care for Human Immunodeficiency Virus Disease (HIV Infection) (in Russian)]
 18. Приказ Минздрава России от 26.03.2001 №88 «О введении в действие отраслевого стандарта «Государственный информационный стандарт лекарственного средства. Основные положения» [Order of the Ministry of Health of Russia No. 88 of 26.03.2001 "On enactment of the industry standard "State Information Standard of Medicinal Products. Main Provisions" (in Russian)]
 19. Распоряжение Правительства от 10.12.2018 №2738-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2019 год» [Decree of the Government of 10.12.2018 No. 2738-r "On approval of the list of vital and essential medicines for 2019" (in Russian)]
 20. Ростова Н.Б., Иванова Э.С., Гудилина Н.А. и др. Антиретровирусная терапия: подходы к лечению и реальная практика назначений при лечении ВИЧ-инфицированных пациентов // Медицинский альманах. – 2016. – Т.1, №14. – С. 112-116. [Rostova N.B., Ivanova E.S., Gudilina N.A. i dr. *Meditsinskiy al'manakh*. Medical Almanac. – 2016. – V.1, N.14. – P. 112-116 (in Russian)]
 21. Ростова Н.Б., Гудилина Н.А. Критерии рациональной фармакотерапии на примере ВИЧ-инфекции // Вопросы вирусологии. – 2018. – Т.63, №1. – С. 41-47. [Rostova N.B., Gudilina N.A. *Voprosy virusologii. Virology Issues*. – 2018. – V.63, N.1. – P. 41-47. (in Russian)]
 22. Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции: рекомендации с позиций общественного здоровья здравоохранения. ВОЗ, 2013. – 314 с. [Svodnoe rukovodstvo po ispol'zovaniyu antiretrovirusnyh preparatov dlja lechenija i profilaktiki VICH-infekcii: rekomendacii s pozicij obshhestvennogo zdorov'ja zdravoohranenija. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for the treatment and prevention of HIV infection: recommendations from a public health and health perspective. WHO, 2013. – 314 p. (in Russian)]
 23. Система поддержки принятия врачебных решений PharmExpert, ИТ компания АО «Соцмедика». URL: <https://www.ecp.umkb.com/> [Sistema podderzhki prinjatija vrachebnyh reshenij PharmExpert. Medical decision support system PharmExpert, IT company Sotsmedika. URL: <https://www.ecp.umkb.com/> (in Russian)]

Информация об авторах

Трапезникова Надежда Александровна – аспирант кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России

Ростова Наталья Борисовна – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Пермской государственной фармацевтической академии» Минздрава России и кафедры фармакологии и фармации Пермского государственного национального исследовательского университета. E-mail: n-rostova@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

«КРУГ ДОБРА» В РАМКАХ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОРФАННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**© Самощенко И.Ф.¹, Гаранкина Р.Ю.², Снимщикова И.А.¹, Лебедев А.В.¹, Кучерявенко Е.Н.¹, Омельченко А.А.³**¹Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева, Россия, 302026, Орел, ул. Комсомольская, 95²Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2³Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1*Резюме*

Цель. Изучение работы Федерального казенного учреждения «Федеральный центр планирования и организации лекарственного обеспечения граждан» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФКУ «ФЦПиЛО» Минздрава России) по взаимодействию с Фондом «Круг Добра» в рамках лекарственного обеспечения больных с орфанными заболеваниями за 2021 год.

Методика. В ходе исследования применялся комплекс научных методов системного, логического, структурного видов анализа. В качестве объектов исследования были выбраны нормативные правовые акты, Международная классификация болезней (МКБ-10), Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС), перечни Жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), аналитические данные с официального сайта ФКУ «ФЦПиЛО» Минздрава России.

Результаты. При анализе нозологической принадлежности больных с орфанными заболеваниями, получающих ЛП в рамках деятельности Фонда «Круг Добра», было выявлено, что пациенты с нозологиями класса VI составили 82,2%, класса IV – 16,6%, класса XIII – 0,6% и класса XVII – 0,2%. Наибольшее количество пациентов было обеспечено ЛП в связи со СМА (70,7%). ЛП, на закупку которого было потрачено наибольшее количество средств, является ЛП Нусинерсен (49,34% от числа общих затрат). Лидером среди поставщиков по количеству заключённых договоров выступает АО «Фармимэкс» (33% контрактов от общего количества). Топ-3 по затратам поставщиков на закупку ЛП возглавляет АО «Фармстандарт», закупки которого составили 46,08% от общей суммы государственных закупок, произведённых ФКУ «ФЦПиЛО» Минздрава России в 2021 году.

Заключение. Комплексное рассмотрение деятельности ФКУ «ФЦПиЛО» Минздрава России позволило проанализировать итоги его работы за 2021 год с разных позиций. Такой подход позволил наиболее детально и структурированно изучить и оценить роль данного органа в лекарственном обеспечении больных с орфанными заболеваниями в рамках взаимодействия с Фондом «Круг Добра».

Ключевые слова: орфанные заболевания, нозология, лекарственный препарат, лекарственное обеспечение, государственные закупки, Федеральное казенное учреждение «Федеральный центр планирования и организации лекарственного обеспечения граждан» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Фонд «Круг Добра»

"KRUG DOBRA" IN THE FRAMEWORK OF DRUG PROVISION FOR PATIENTS WITH ORPHAN DISEASES**Samoshchenkova I.F.¹, Garankina R.Y.², Snimshchikova I.A.¹, Lebedev A.V.¹, Kucheryavenko E.N.¹, Omelchenko A.A.³**¹Orel State University. I.S. Turgenev, 95, Komsomolskaya St., 302026, Orel, Russia²First Moscow State Medical University, 8, Trubeckaja St., 119991, Moscow, Russia³Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovitjanova St., 117997, Moscow, Russia

Abstract

Objective. The research of the work of Federal State-funded Institution "Federal Center for Planning and Organization of Medicine Provision of Citizens" of Ministry of Health of the Russian Federation on interaction with the Krug Dobra Foundation in the framework of medicine provision for patients with orphan diseases in 2021.

Methods. In the course of the study, a complex of scientific methods of systemic, logical, structural types of analysis was used. Regulatory legal acts, the International Classification of Diseases (ICD-10), the State Register of Medicines (SRM), the lists of vital necessary and important medicines (VNIM), analytical data from the official website of the Federal State-funded Institution "Federal Center for Planning and Organization of Medicine Provision of Citizens" were selected as objects of study.

Results. During the analysis of the nosological affiliation of patients with orphan diseases receiving drugs as part of activities of the Krug Dobra Foundation, it was found that patients with class VI nosologies estimated as 82.2%, class IV - 16.6%, class XIII - 0.6% and class XVII - 0.2%. The largest number of patients was provided with medicines for SMA treatment (70.7%). The largest amount of funds was spent for the purchase of Nusinersen (49.34% of the total costs). The leader among suppliers in terms of the number of contracts concluded is Pharmimex JSC (33% of contracts in total). The top 3 in terms of costs of suppliers for the purchase of medicines is headed by Pharmstandard JSC, whose purchases amounted to 46.08% of the total amount of public purchases made by the Federal State-funded Institution "Federal Center for Planning and Organization of Medicine Provision of Citizens" in 2021.

Conclusion. A comprehensive review of activities of the Federal State-funded Institution "Federal Center for Planning and Organization of Medicine Provision of Citizens" made it possible to analyze the results of its work for 2021 from different positions. This approach made it possible to study and evaluate the role of this organization in the medicine provision of patients with orphan diseases in the most detailed and structured way in the framework of interaction with the Krug Dobra Foundation.

Keywords: orphan diseases, nosology, medicine, medicine provision, public procurement, Federal State-funded Institution "Federal Center for Planning and Organization of Medicine Provision of Citizens" of Ministry of Health of the Russian Federation, Krug Dobra Foundation

Введение

В соответствии с распоряжением Правительства Российской Федерации № 2798-р «О создании «Федерального центра планирования и организации лекарственного обеспечения граждан» от 28 октября 2020 года было создано ФКУ «ФЦПиЛО» Минздрава России, в качестве основных целей деятельности которого определены организация и проведение закупок ЛП для медицинского применения для обеспечения реализации предусмотренных законодательством РФ полномочий Минздрава России [12]. Создание ФКУ «ФЦПиЛО» связано с увеличением количества закупочных процедур и направлено на поддержание их высокого качества, что приумножило эффективность работы системы централизованных закупок. Закупки делятся на следующие категории: Национальный календарь профилактических прививок, ВИЧ, в сочетании с гепатитом, Туберкулез, Высокозатратные нозологии, COVID-19, «Круг Добра» [4].

Фонд «Круг Добра» был создан Указом Президента Российской Федерации № 16 «О создании Фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями, «Круг добра» от 05.01.2021 [15]. Существуют определённые критерии, позволяющие отнести заболевание к категории орфанных. В России к ней отнесены заболевания с «распространенностью не более 10 случаев на 100 тыс. человек» [8, 13, 14]. Для лечения орфанных заболеваний разработаны орфанные препараты, обеспеченность которыми является важнейшим критерием уровня оказания медицинской помощи [20]. Создание Фонда в очередной раз доказывает, что в РФ дети подлежат особой охране, включающей заботу об их здоровье и надлежащую правовую защиту в сфере охраны здоровья, и имеют приоритетные права при оказании медицинской помощи [17, 18]. Устав Фонда утверждён учредителем – Министерством здравоохранения РФ. Осуществление деятельности Фонда и формирование имущества строится на бюджетных ассигнованиях федерального бюджета, добровольных имущественных взносах и пожертвованиях, а также иных источниках, не противоречащих

законодательству РФ Фондом "Круг добра" ведётся информационный ресурс на основании соглашения об информационном взаимодействии, заключенным между МЗ РФ и Фондом. Одной из функций информационного ресурса является сбор сведений о предложениях, на базе которых формируются перечни для закупок №1 и №2 в соответствии с порядком обеспечения оказания медицинской помощи [6, 7, 9]. В Перечень №2 внесены ЛП, не зарегистрированные на территории РФ. При обеспечении детей ЛП по перечню № 2 закупка ЛП осуществляется Фондом самостоятельно, при этом Фонд привлекает ФКУ «ФЦПиЛО» Минздрава России к переговорам с фармпроизводителями. В Перечень № 1 включаются только ЛП, зарегистрированные на территории РФ. Их закупкой занимается ФКУ «ФЦПиЛО» Минздрава России. Орфанные ЛП подлежат регистрации на основании экспертизы документов, которые представляются с целью определения возможности рассмотрения ЛП для медицинского применения при проведении регистрации в качестве орфанного ЛП, а также на основании результатов экспертизы ЛС [19].

Методика

Комплексное исследование проводилось последовательно в три этапа. На начальном этапе был проведён анализ лекарственного обеспечения по нозологиям. В ходе анализа устанавливалась классовая принадлежность нозологий по МКБ-10, общее количество пациентов по нозологиям, в рамках которых была оказана помощь по лекарственному обеспечению. На втором этапе проводилось сравнение количества закупаемых ЛП и денежных затрат на их закупку. На заключительном этапе анализировались поставщики по двум критериям: количество заключённых договоров и общая сумма, на которую была произведена закупка.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 11 марта 2021 г. № 186 «Об утверждении Положения о Департаменте лекарственного обеспечения и регулирования обращения медицинских изделий Министерства здравоохранения Российской Федерации» указанный отраслевой орган исполнительной власти реализует полномочия Министерства Здравоохранения, в том числе привлекая ФКУ «ФЦПиЛО» Минздрава России [11]. Стоит отметить, что ранее закупки препаратов в рамках федеральных программ Департамент курировал самостоятельно. Теперь ведущей функцией Департамента выступает подготовка и сопровождение нормативных правовых актов и проведение анализа реализации государственной политики. Создание ФКУ «ФЦПиЛО» Минздрава России является ярким примером реализации Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года, поскольку удовлетворяет её цели - повышению доступности качественных, эффективных и безопасных ЛП для медицинского применения для удовлетворения потребностей населения и системы здравоохранения на основе формирования рациональной и сбалансированной с имеющимися ресурсами системы лекарственного обеспечения населения РФ [2, 10].

На основании данных с официального сайта ФКУ «ФЦПиЛО» Минздрава России по состоянию закупок по Фонду Круг Добра на 23.12.2021 был проведён анализ лекарственного обеспечения. В течение 2021 года лекарственная помощь в рамках деятельности Фонда оказывалась по двенадцати нозологиям, входящим в 4 класса болезней согласно МКБ-10 [3]. Нозологии класса VI (1 и 2) составили 16,7%, класса IV (3-10) составили 66,7%, классов XIII и XVII (11 и 12) по 8,3% соответственно (табл.1).

Таблица 1. Данные о количестве пациентов с орфанными заболеваниями и применяемых ЛП по каждой отдельной нозологии

Нозология	Код МКБ-10	Количество пациентов	МНН	Код АТХ	Наличие в перечне

						е ЖН ВЛ П
КЛАСС VI Болезни нервной системы						
1. Спинальная мышечная атрофия	G12	598	103	Нусинерсен	M09AX07	Да
		441	9	Рисдиплам	M09AX10	Да
2. Мышечная дистрофия Дюшенна	G71.0	67+99+3=169		Аталурен	M09AX03	Нет
КЛАСС IV Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ						
3. Болезнь Помпе	E74.0	16		Алглюкозидаза альфа	A16AB07	Нет
4. Семейная средиземноморская лихорадка	E85.0	12		Канакинумаб	L04AC08	Да
5. Синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухолей	E85.0	5				
6. Синдром дефицита мевалонат-киназы	E88	5				
7. Мукополисахаридоз IVA типа	E76.2	35		Элосульфаза альфа	A16AB12	Нет
8. Гипофосфатизия	E83.39	12+3+12=27		Асфотаза альфа	A16AB13	Нет
9. Муковисцидоз	E84	46+79=125		Ивакафтор+Лумакафтор	R07AX30	Да
10. Дефицит лизосомной липазы	E75.5	25		Себелипаза альфа	A16AB14	Да
XIII Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани						
11. Криопирин-ассоциированный синдром	M04.2	9		Канакинумаб	L04AC08	Да
XVII Врожденные аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные нарушения Q00-Q99						
12. Туберозный склероз	Q85.1	3		Эверолимус	L01EG02	Да
Итого:	12	1470		11	11	8- Да, 3- Нет

Примечание: количество пациентов, получающих ЛП Аталурен, Асфотаза альфа и Ивакафтор+Лумакафтор, варьирует в зависимости от назначаемой ЛФ

Согласно данным таблицы 1, общее количество пациентов, получивших помощь, составило 1470: 1039 из них (70,7%) были обеспечены ЛП для лечения СМА, 169 (11,5%) – для лечения мышечной дистрофии Дюшенна, 16 (1,1%) – ЛП для лечения болезни Помпе, 12 (0,8%) – ЛП для лечения семейной средиземноморской лихорадки, 5 (0,3%) – ЛП для лечения синдрома, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухолей и синдрома дефицита мевалонат-киназы, 35 (2,4%) – ЛП для лечения мукополисахаридоза IVA типа, 27 (1,8%) – ЛП для лечения гипофосфатизии, 125 (8,5%) – ЛП для лечения муковисцидоза, 25 (1,7%) – ЛП для лечения дефицита лизосомной липазы, 9 (0,6%) – ЛП для лечения криопирин-ассоциированного синдрома, 3 (0,2%) – ЛП для лечения туберозного склероза. Таким образом, наибольшее количество пациентов было обеспечено ЛП в связи со СМА. Если анализировать пациентов по классам болезней согласно МКБ-10, будут получены следующие данные: пациенты с нозологиями класса VI (1 и 2) составили 82,2%, класса IV (3-10) составили 16,6%, класса XIII (11) составили 0,6% и класса XVII (12) – 0,2%.

Обеспечение проводилось ЛП, входящими в 11 групп АТХ классификации, количество МНН так же составило 11. 8 из них (72,7%) входят в перечень ЖНВЛП, 3 (27,3%) – в нём отсутствуют [1, 5, 14].

ЛП Аталурен и Асфотаза альфа пациенты были обеспечены в трёх ЛФ, Ивакафтор+Лумакафтор – в двух, всеми остальными – в одной (табл. 2).

Таблица 2. Количественные и стоимостные показатели по отдельным ЛФ для каждого МНН

МНН	ЛФ	Итого флаконов (упаковок)	Итого, руб.
Нусинерсен	раствор для интратекального введения, 2,4 мг/мл, 5 мл	2 934	13 511 910 755,35
Рисдиплам	порошок для приготовления раствора для приема внутрь, 0,75 мг/мл, 2 г	10 945	7 326 384 895,5
Аталурен	порошок для приема внутрь 125мг, пакеты-саше 500мг №30	1 229	475 869 475,95
	порошок для приема внутрь 250мг, пакеты-саше 1000мг №30	3 058	2 368 118 496,6
	порошок для приема внутрь 1000мг, пакеты-саше 4000мг №30	36	111 513 758,4
Алглюкозида за альфа	лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 50 мг	2 605	130 899 947, 5
Канакинумаб	лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг	252	139 812 750
Элосульфаза альфа	концентрат для приготовления раствора для инфузий, 1 мг/мл, 5 мл	12 476	1 164 368 112, 85
Асфотаза альфа	раствор для подкожного введения 40 мг/мл, 1 мл	1 254	310 278 097,80
	раствор для подкожного введения, 40 мг/мл, 0,7 мл	342	59 234 909,58
	раствор для подкожного введения, 100 мг/мл, 0,8 мл	1 644	813 552 141,60
Ивакафтор+Л умакафтор	таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125мг + 100мг, №112	292	258 442 051,84
	таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125мг + 200мг, №112	528	467 319 874,56
Себелипаза альфа	концентрат для приготовления раствора для инфузий 2 мг/мл, 10 мл	303	247 318 929,00
Эверолимус	таблетки диспергируемые 2мг №30	21	611 465,40
Общий итог:		43 794	30 954 696 407,91

Согласно таблице 2, всего было закуплено 43794 флаконов (упаковок) ЛП на сумму 30 954 696 407,91 млрд. рублей. В наибольшем количестве был закуплен ЛП Элосульфаза альфа – 12 476 флаконов, что составило 32,90% от общего количества. Наиболее затратными оказались закупки ЛП Нусинерсен на общую сумму – 13 511 910 755,35 млрд. рублей, что составило 49,34% от всех средств, затраченных на закупку ЛП ФКУ «ФЦПиЛО» Минздрава России для Фонда «Круг Добра» (рис. 1.)



Рис.1. Анализ ЛП по объёму поставок и затратам на их закупку

Начальным этапом закупки ЛП выступает определение поставщика (подрядчика, исполнителя) [16]. Поставками ЛП Нусинерсен занимались: 1.) АО «Фармстандарт»: 45 контрактов на поставку 2 616 флаконов на сумму 12 023 720 302,05 млрд. рублей, 2.) ООО «Биотэк»: 1 контракт на поставку 24 флаконов на сумму 128 878 364,40 млрд. рублей, 3.) ООО «Компания Фармстор»: 8 контрактов на поставку 294 флаконов на сумму 1 359 312 088,9 млрд. рублей. Для ЛП Рисдиплам был единственным поставщик – ООО «ИРВИН», с которым было подписано 34 контракта на поставку 10 945 флаконов на сумму 7 326 384 895,5 млрд. рублей. Поставщиком ЛП Аталурен выступило АО «Фармимэкс»: было заключено 7 контрактов на поставку 1229 упаковок на сумму 475 869 475,95 млн. рублей (в ЛФ порошок для приема внутрь 125мг, пакеты-саше 500мг №30), 11 контрактов на поставку 3 058 упаковок на сумму 2 368 118 497 млн. рублей (в ЛФ порошок для приема внутрь 250 мг, пакеты-саше 1000мг №30) и 2 контракта на поставку 36 упаковок на сумму 111 513 758,4 млн. рублей (в ЛФ порошок для приема внутрь 1000мг, пакеты-саше 4000мг №30). Поставками ЛП Алглюкозидаза альфа занималось АО «Санофи Россия», с которым было заключено 2 контракта на поставку 2605 флаконов на сумму 130 899 947, 5 млн. рублей. Для ЛП Канакинумаб поставщиком выступило АО «Фармимэкс»: 4 контракта на поставку 252 флаконов на сумму 139 812 750 млн. рублей. Поставками ЛП Элосульфаза альфа так же занималось АО «Фармимэкс», с которым было заключено 9 контрактов на поставку 12 476 флаконов на сумму 1 164 368 112, 85 млрд. рублей. АО «Фармимэкс» выступило поставщиком и ЛП Асфотаза альфа: 6 контрактов на поставку 1 254 флаконов на сумму 310 278 097,80 млн. рублей (для ЛФ раствор для подкожного введения, 40 мг/мл, 1 мл), 3 контракта на поставку 342 флаконов на сумму 59 234 909,58 млн. рублей (для ЛФ раствор для подкожного введения, 40 мг/мл, 0,7 мл) и 4 контракта на поставку 1 644 на сумму 813 552 141,60 млн. рублей. Поставщиком ЛП Ивакафтор+Лумакафтор в ЛФ таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125мг + 100мг, №112 выступили: 1.) АО «Санофи Россия»: 5 контрактов на поставку 286 упаковок на сумму 253 131 598,7 млн. руб., 2.) АО «Фармимэкс»: 1 контракт на поставку 6 упаковок на сумму 5 310 453,12 млн. руб. Для ЛП Ивакафтор+Лумакафтор в ЛФ таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125мг + 200мг, №112 в качестве единственного поставщика выступило АО «Санофи Россия», с которым было заключено 6 контрактов на поставку 528 упаковок на сумму 467 319 874,56 млн. рублей. ЛП Себелипаза альфа поставлялся АО «Фармимэкс»: 2 контракта на поставку 303 флаконов на сумму 247 318 929,00 млн. рублей. Поставками ЛП Эверолимус так же занималось АО «Фармимэкс», с которым был подписан 1 контракт на поставку 21 упаковки на сумму 611 465,40 тыс. рублей.

Таким образом, в 2021 году был заключён 151 контракт на поставку ЛП. С АО «Фармимэкс» - 50 контрактов (33%), с АО «Фармстандарт» - 45 контрактов (30%), с ООО «ИРВИН» - 34 контракта

(22%), с АО «Санофи Россия» - 13 контрактов (9%), с ООО «Компания Фармстор» - 8 контрактов (5%) и с ООО «Биотэк» - 1 контракт (1%) (рис. 2).

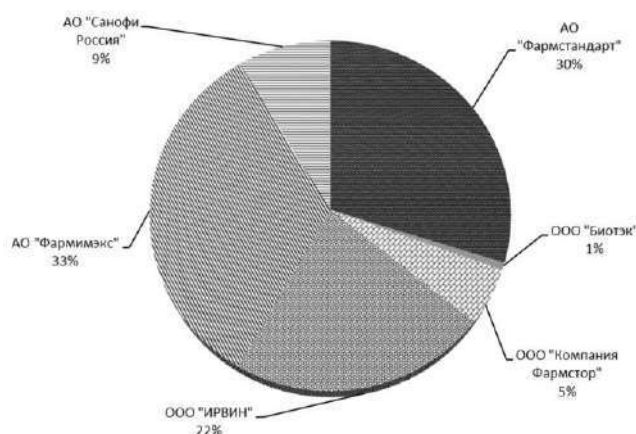


Рис. 2. Анализ поставщиков по количеству заключённых контрактов в рамках государственных закупок за 2021 год

Если проводить анализ по затратам поставщиков на закупку ЛП, то рейтинг поставщиков будет выглядеть следующим образом. 1 место – АО «Фармстандарт» (закупки на 12 023 720 302,05 млрд. руб., что составляет 46,08% от общей суммы), 2 место – ООО «ИРВИН» (закупки на 7 326 384 895,50 млрд. руб., что составило 28,08% от общей суммы), 3 место – АО «Фармимэкс» (закупки на 4 531 620 477,85 млрд. руб., что составило 17,37% от общей суммы). ООО «Компания Фармстор» произвела закупки на 1 359 312 088,9 млрд. рублей (5,21% от общей суммы), АО «Санофи Россия» – на 720 451 473,26 (2,77% от общей суммы), ООО «Биотэк» – на 128 878 364,40 млн. рублей (0,49% от общей суммы) (рис. 3).

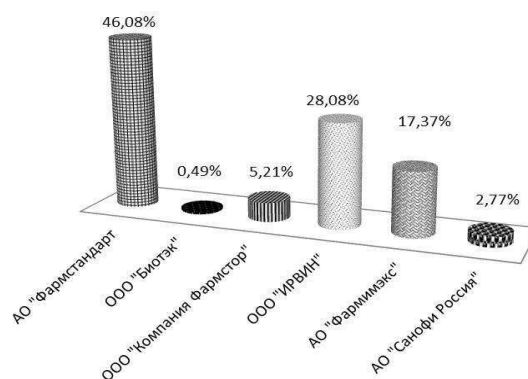


Рис 3. Анализ поставщиков по расходам на закупки в рамках государственных закупок за 2021 год

Заключение

Результаты проведенных исследований показали, что по итогам государственных закупок за 2021 года ФКУ «ФЦПиЛО» Минздрава России совместно с Фондом «Круг Добра» была оказана помощь больным с орфанными заболеваниями по 12 нозологиям, при этом наибольшее количество пациентов, получивших ЛП в рамках лекарственного обеспечения, страдает СМА. Наибольшее количество средств было потрачено так же на закупку ЛП, применяемого для лечения больных со СМА – Нусинерсен. Наибольшее количество договоров на поставку ЛП было заключено с АО «Фармимэкс», АО «Фармстандарт» и ООО «ИРВИН». Данные поставщики входят в тройку лидеров по общим затратам на закупку ЛП, применяемых для лечения детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими

(орфанными) заболеваниями. «Кругу Добра» удалось «перетянуть» на себя закупки препаратов, ранее закупаемые на местах, что способствовало экономии региональных бюджетов. Государственный фонд «Круг добра» уже в первый год работы принял на себя обязательства по лекарственному обеспечению детей, страдающих 44 редкими жизнеугрожающими заболеваниями и, по сути, стал первым в России опытом системной централизации закупок орфанных препаратов.

Литература (references)

1. Государственный Реестр лекарственных средств. Электронная версия. – М. – 2010. URL:<http://grls.rosminzdrav.ru> [Gosudarstvennyj Reestr lekarstvennyh sredstv. Elektronnaya versiya. State Register of Medicines. Electronic version. – М. – 2010. URL:<http://grls.rosminzdrav.ru> (in Russian)]
2. Максимкина, Е.А. Государственная политика в области лекарственного обеспечения населения Российской Федерации / Е.А. Максимкина // Новая аптека. – 2014. – №6. – С. 13-14. [Maksimkina E.A. Novaya apteka. New pharmacy – 2014. – №6. – P. 13-14. (in Russian)]
3. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [Электронный ресурс]. – URL: <https://mkb-10.com/> [Mezhdunarodnaya klassifikaciya boleznej 10-go peresmotra (МКБ-10) [Elektronnyj resurs]. International classification of diseases of the 10th revision (ICD-10) [Electronic source] – URL: <https://mkb-10.com/> (in Russian)]
4. Официальный сайт ФКУ «ФЦПиЛО» Минздрава России [Электронный ресурс]. – <https://fcpilo.minzdrav.gov.ru/> [Oficial'nyj sajt FKU «FCPiLO» Minzdrava Rossii [Elektronnyj resurs]. Official site of FSFO "Federal Center for Planning and Organization of Medicine Provision of Citizens"[Electronic source] – URL: <https://fcpilo.minzdrav.gov.ru/> (in Russian)]
5. Перечни жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения. [Электронный ресурс] – URL: <https://base.garant.ru/72123048/> [Perechni zhiznenno neobhodimyh i vazhnejshih lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya. [Elektronnyj resurs] Lists of vital and essential medicines for medical use. [Electronic source] – URL: <https://base.garant.ru/72123048/> (in Russian)]
6. Постановление Правительства Российской Федерации от 05.03.2021 № 327 "О предоставлении в 2021 году гранта в форме субсидии за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета Фонду поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями, "Круг добра". [Postanovlenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 05.03.2021 № 327 "O predostavlenii v 2021 godu granta v forme subsidii za schet byudzhetnyh assignovanij federal'nogo byudzhetna Fondu podderzhki detej s tyazhelymi zhizneugrozhayushchimi i hronicheskimi zabolevaniyami, v tom chisle redkimi (orfannymi) zabolevaniyami, "Krug dobra". Decree of the Government of the Russian Federation dated 05.03.2021 No. 327 "On the provision in 2021 of a grant in the form of a subsidy from the budgetary allocations of the federal budget to the Fund for Support of Children with Severe Life-threatening and Chronic Illnesses, Including Rare (Orphan) Diseases, "Krug Dobra ". (in Russian)]
7. Постановление Правительства Российской Федерации от 08.04.2021 № 555 "Об утверждении Правил ведения информационного ресурса, содержащего сведения о детях с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями, включая информацию о закупке для таких детей лекарственных препаратов и медицинских изделий, в том числе не зарегистрированных в Российской Федерации, технических средств реабилитации, и сведения о результатах лечения таких детей". [Postanovlenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 08.04.2021 № 555 "Ob utverzhdenii Pravil vedeniya informacionnogo resursa, sodержashchego svedeniya o detyah s tyazhelymi zhizneugrozhayushchimi i hronicheskimi zabolevaniyami, v tom chisle redkimi (orfannymi) zabolevaniyami, vkluchaya informaciyu o zakupke dlya takih detej lekarstvennyh preparatov i medicinskih izdelij, v tom chisle ne zaregistririrovannyh v Rossijskoj Federacii, tekhnicheskikh sredstv rehabilitacii, i svedeniya o rezul'tatah lecheniya takih detej". Decree of the Government of the Russian Federation No. 555 dated 08.04.2021 "On approval of the Rules for maintaining an information resource containing information about children with severe life-threatening and chronic diseases, including rare (orphan) diseases, including information on the purchase of medicines for such children and medical devices, including those not registered in the Russian Federation, technical means of rehabilitation, and information on the results of treatment of such children. (in Russian)]
8. Постановление Правительства Российской Федерации от 21.05.2021 № 769 "Об утверждении Правил обеспечения оказания медицинской помощи (при необходимости за пределами Российской Федерации) конкретному ребенку с тяжелым жизнеугрожающим или хроническим заболеванием, в том числе редким (орфанным) заболеванием, либо группам таких детей". [Postanovlenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 21.05.2021 № 769 "Ob utverzhdenii Pravil obespecheniya okazaniya medicinskoj pomoshchi (pri neobhodimosti za predelami Rossijskoj Federacii) konkretnomu rebenku s tyazhelym zhizneugrozhayushchim ili hronicheskim zabolevaniem, v tom chisle redkim (orfannym) zabolevaniem, libo gruppam takih detej". Decree of the Government of the Russian Federation of May 21, 2021 No. 769 "On approval of the Rules for ensuring the

- provision of medical care (if necessary outside the Russian Federation) to a specific child with a severe life-threatening or chronic disease, including a rare (orphan) disease, or groups of such children ". (in Russian)]
9. Постановление Правительства РФ от 06.04.2021 N 545 «О порядке приобретения лекарственных препаратов, медицинских изделий и технических средств реабилитации для конкретного ребёнка с тяжёлым жизнеугрожающим и хроническим заболеванием, в том числе редким (орфанным) заболеванием, либо для групп таких детей». [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 06.04.2021 N 545 «O poryadke priobreteniya lekarstvennyh preparatov, medicinskih izdelij i tekhnicheskikh sredstv rehabilitacii dlya konkretnogo rebyonka s tyazhyolym zhizneugrozhayushchim i hronicheskim zabolevaniem, v tom chisle redkim (orfannym) zabolevaniem, libo dlya grupp takih detej». Decree of the Government of the Russian Federation of April 6, 2021 N 545 "On the procedure for the acquisition of medicines, medical devices and technical means of rehabilitation for a particular child with a severe life-threatening and chronic disease, including a rare (orphan) disease, or for groups of such children.". (in Russian)]
 10. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 11 марта 2021 г. N 186 "Об утверждении Положения о Департаменте лекарственного обеспечения и регулирования обращения медицинских изделий Министерства здравоохранения Российской Федерации" [Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya RF ot 11 marta 2021 g. N 186 "Ob utverzhenii Polozheniya o Departamente lekarstvennogo obespecheniya i regulirovaniya obrashcheniya medicinskih izdelij Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii". Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of March 11, 2021 N 186 "On approval of the Regulations on the Department of drug supply and regulation of the circulation of medical devices of the Ministry of Health of the Russian Federation". (in Russian)]
 11. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 февраля 2013 г. № 66 "Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации" [Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya RF ot 13 fevralya 2013 g. № 66 "Ob utverzhenii Strategii lekarstvennogo obespecheniya naseleniya Rossijskoj Federacii na period do 2025 goda i plana ee realizacii". Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated February 13, 2013 No. 66 "On approval of the Strategy for drug provision of the population of the Russian Federation for the period up to 2025 and the plan for its implementation". (in Russian)]
 12. Распоряжение Правительства РФ № 2798-р от 28.10.2020 «О создании федерального казенного учреждения «Федеральный центр планирования и организации лекарственного обеспечения граждан» [Rasporyazhenie Pravitel'stva RF № 2798-r ot 28.10.2020 «O sozdanii federal'nogo kazennogo uchrezhdeniya «Federal'nyj centr planirovaniya i organizacii lekarstvennogo obespecheniya grazhdan». Decree of the Government of the Russian Federation No. 2798-r dated October 28, 2020 "On the establishment of a federal state institution "Federal Center for Planning and Organization of Medicine Provision of Citizens". (in Russian)]
 13. Редкий диагноз: что такое орфанные заболевания? // MedWeb: сайт. – М., 2018. – Режим доступа: <http://www.medweb.ru/articles/chto-takoe-orfannyezabolevaniya> (03.01.2018). [Redkij diagnoz: chto takoe orfannye zabolevaniya? [Elektronnyj resurs]. Rare diagnosis: what are orphan diseases? [Electronic source] – М., 2018. – URL: <http://www.medweb.ru/articles/chto-takoe-orfannyezabolevaniya> (in Russian)]
 14. Самощенко, И.Ф. Тимоневич А.В., Хомси Е.Х. Анализ регионального сегмента по программе 14 ВЗН в Орловской области // VI Международная научно-практическая конференция «Новые научные исследования». – Пенза, 2021. – С. 226-231 [Samoshhenkova I.F., Timonevich A.V., Homsy E.H. Analiz regional'nogo segmenta po programme 14 VZN v Orlovskoj oblasti. Analysis of the regional segment under the 14 VZN program in the Oryol region – Penza, 2021. – S. 226-231 (in Russian)]
 15. Указ Президента Российской Федерации от 05.01.2021 № 16 "О создании Фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями, "Круг добра". [Ukaz Prezidenta Rossijskoj Federacii ot 05.01.2021 № 16 "O sozdanii Fonda podderzhki detej s tyazhelymi zhizneugrozhayushchimi i hronichesкими zabolevaniyami, v tom chisle redkimi (orfannymi) zabolevaniyami, "Krug dobra". Decree of the President of the Russian Federation of January 5, 2021 No. 16 "On the establishment of the Fund for Support of Children with Severe Life-threatening and Chronic Diseases, including Rare (Orphan) Diseases," Krug Dobra ". (in Russian)]
 16. Федеральный закон «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд» от 05.04.2013 N 44-ФЗ [Federal'nyj zakon «O kontraktnoj sisteme v sfere zakupok tovarov, rabot, uslug dlya obespecheniya gosudarstvennyh i municipal'nyh nuzhd» ot 05.04.2013 N 44-FZ. Federal Law "On the contract system in the field of procurement of goods, works, services to meet state and municipal needs" dated 05.04.2013 N 44-FZ. (in Russian)]
 17. Федеральный закон N 178-ФЗ от 17.07.1999 «О государственной социальной помощи». [Federal'nyj zakon N 178-FZ ot 17.07.1999 «O gosudarstvennoj social'noj pomoshchi». Federal Law N 178-FZ of 17.07.1999 "On State Social Assistance"]
 18. Федеральный закон N 323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». [Federal'nyj zakon N 323-FZ ot 21.11.2011 «Ob osnovah ohrany zdorov'ya grazhdan v Rossijskoj Federacii». (in Russian)]

- Federacii». Federal Law N 323-FZ of November 21, 2011 "On the basics of protecting the health of citizens in the Russian Federation." (in Russian)]
19. Федеральный закон №61-ФЗ от 12.04.2010 (ред. от 06.06.2019) «Об обращении лекарственных средств». [Federal'nyj zakon №61-FZ ot 12.04.2010 (red. ot 06.06.2019) «Ob obrashchenii lekarstvennyh sredstv». Federal Law No. 61-FZ of 12.04.2010 (as amended on 06.06.2019) "On the Circulation of Medicines". (in Russian)]
20. Финансирование лечения орфанных заболеваний — непомерное бремя для регионов // Всероссийское общество орфанных заболеваний: официальный сайт. — ВООЗ, 2012-2017. — Режим доступа: <http://www.rarediseases.ru/novosti/896-finansirovanie-lecheniya-orfannykh-zabolevanijnepomernoe-bremya-dlya-regionov> [Finansirovanie lecheniya orfannyh zabolevanij // Vserossijskoe obshchestvo orfannyh zabolevanij: [Elektronnyj resurs]. All-Russian Society of Orphan Diseases. [Electronic source] — URL: <http://www.rarediseases.ru/novosti/896-finansirovanie-lecheniya-orfannykh-zabolevanijnepomernoe-bremya-dlya-regionov> (in Russian)]

Информация об авторах

Самощенкова Ирина Федоровна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и фармации ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева». E-mail: samoshchenkova.i@yandex.ru

Гаранкина Римма Юрьевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры регуляторных отношений обращения лекарственных средств и медицинских изделий ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)». E-mail: rimma-garankina@yandex.ru

Снимщикова Ирина Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры иммунологии и специализированных клинических дисциплин ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева». E-mail: snimshikova@mail.ru

Лебедев Александр Валерьевич – кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и фармации ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева». E-mail: a1964v1@yandex.ru

Кучерявенко Елена Николаевна – студентка факультета педиатрии, стоматологии и фармации ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева». E-mail: lena.maksi@lenta.ru

Омельченко Анна Александровна – студентка лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова. E-mail: klovas4@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ПЕДАГОГИЧЕСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

УДК 614.27.007

3.4.1 Педагогическое образование

DOI: 10.37903/vsgma.2022.2.29

EDN: UYWALN

**АНАЛИЗ МНЕНИЯ СТУДЕНТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА
О ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В АПТЕЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

© Скворцова М.В., Желткевич О.В.

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

Цель. Изучение мнения студентов фармацевтического факультета о реализации профилактической деятельности в аптечной организации.

Методика. Проведено анкетирование студентов фармацевтического факультета. Для обработки результатов использовали статистические метод анализа.

Результаты. Полученные данные свидетельствуют, что большинству учащихся знакомо понятие профилактической деятельности. Фармацевтическому работнику следует участвовать в профилактической работе и для этого необходимо получать дополнительные знания.

Студенческое сообщество считает, что для повышения эффективности профилактических мероприятий, следует использовать современные информационные технологии: предоставлять информацию на сайте аптечной организации и получать обратную связь от потребителей по сохранению здоровья. Выявлены наиболее эффективные профилактические мероприятия, такие как опрос покупателей, об имеющихся у них факторах риска развития неинфекционных заболеваний и обучение пациентов правильному измерению артериального давления.

Заключение. Итоги проведённого исследования могут быть использованы для обоснования развития профилактического направления деятельности аптечной организации. Показана необходимость дальнейшего изучения данного вопроса и разработки технологий эффективной профилактической работы. Это будет способствовать сохранению и укреплению здоровья населения.

Ключевые слова: фармацевтические работники, профилактическая деятельность, критерии доступности профилактической помощи, формы профилактической работы

**ANALYSIS OF THE OPINION OF STUDENTS OF THE FACULTY OF PHARMACY ON PREVENTIVE
ACTIVITIES IN A PHARMACY ORGANIZATION**

Skvortsova M.V., Zheltkevich O.V.

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

Objective. Studying the opinion of students of the Faculty of Pharmacy on the implementation of preventive activities in a pharmacy organization.

Methods. A survey of students of the Faculty of Pharmacy was carried out. A statistical method of analysis was used to process the results.

Results. The data obtained indicate that the majority of students are familiar with the concept of preventive activity. The pharmaceutical worker should be involved in preventive work, and this requires additional knowledge.

The student community believes that in order to increase the effectiveness of preventive measures, modern information technologies should be used: provide information on the website of a pharmacy organization and receive feedback from consumers on maintaining health. The most effective preventive

measures were identified, such as interviewing buyers about their risk factors for the development of non-communicable diseases and teaching patients to correctly measure blood pressure.

Conclusion. The results of the study can be used to substantiate the development of the preventive direction of the pharmacy organization. The need for further study of this issue and the development of technologies for effective preventive work is shown. This will contribute to the preservation and strengthening of the health of the population.

Keywords: pharmaceutical workers, preventive activities, criteria for the availability of preventive care, forms of preventive work

Введение

Профилактическое направление здравоохранения в нашей стране является наиболее приоритетным. Это определено Федеральным законом РФ от 12.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Несмотря на это, возрастает хронизация заболеваний, что требует принятия дополнительных мер [9].

Важная роль в сохранении и укреплении здоровья населения, отводится региональной профилактической системе, в инфраструктуру которой в Ярославской области входят: «Центр общественного здоровья и медицинской профилактики», 8 центров здоровья и 36 кабинетов профилактики, что не позволяет в полном объеме охватить наибольшее количество жителей региона. Необходима постоянная работа по привлечению населения к профилактической деятельности [1]. Для этого следует использовать ресурс фармацевтических организаций, путем проведения в шаговой доступности от пациентов мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья [7].

Фармация является социально ответственной отраслью и должна откликаться на запросы общества, связанные с профилактикой заболеваний [2]. При этом знания профилактических основ студентами фармацевтического факультета формируют ответственное отношение к своему здоровью и в будущем будут определять профилактическую направленность в работе аптечной организации (АО). В связи с этим определена цель проведения настоящего исследования – это изучение мнения студентов фармацевтического факультета о профилактической деятельности в аптечной организации.

Методика

В ходе исследования получены результаты анкетирования студентов фармацевтического факультета (87 анкет). Определены основные аспекты профилактической деятельности АО. С помощью корреляционного анализа, выявили согласованность распределений наблюдаемых переменных, измеренных в порядковой шкале. Это ранговый метод корреляции с использованием коэффициента Спирмена [8].

Результаты и обсуждения

В исследовании приняли участие студенты фармацевтического факультета Ярославского Медицинского Университета 3,4 и 5 курсов.

Полученные результаты свидетельствуют, что 97% учащихся знакомо понятие профилактическая деятельность и столько же считают, что подобная работа должна проводиться в АО, что повысит социальную роль аптеки в обществе. Кроме того, согласно мнению 94% опрошенных, активное участие в оздоровительных мероприятиях, повлияет на имидж и конкурентоспособность АО на фармацевтическом рынке.

Учащимся был задан вопрос об источнике информации о профилактической деятельности. Больше половины респондентов (55%) в качестве источника указали интернет. Далее следуют социальные сети (34%), телевидение (28%), дисциплины, изучаемые в ВУЗе и мнение окружающих по 20%.

Важность и необходимость дополнительного обучения фармацевтических работников по ведению профилактической работы, отметили 84% респондентов. Исходя из вышесказанного, в рамках

учебной программы следует уделить пристальное внимание изучению вопросов сохранения и укрепления здоровья населения.

На вопрос важно ли фармацевтическому работнику активно участвовать в профилактической деятельности, 88% учащихся ответили положительно. Подобная практическая работа возможна при использовании современных информационных технологий, таких как специализированные программные продукты для стандартизации и оптимизации фармацевтического консультирования, в рамках которого освещаются вопросы профилактики [5]. Подробная информация по сохранению здоровья может быть представлена на сайте АО в виде профилактического модуля с дистанционной передачей информации и обратной связью для потребителей.

В ходе дальнейшего исследования проанализировали эффективность мероприятий, профилактической направленности, по мнению студентов фармацевтического факультета. Данные представлены на рис. 1.

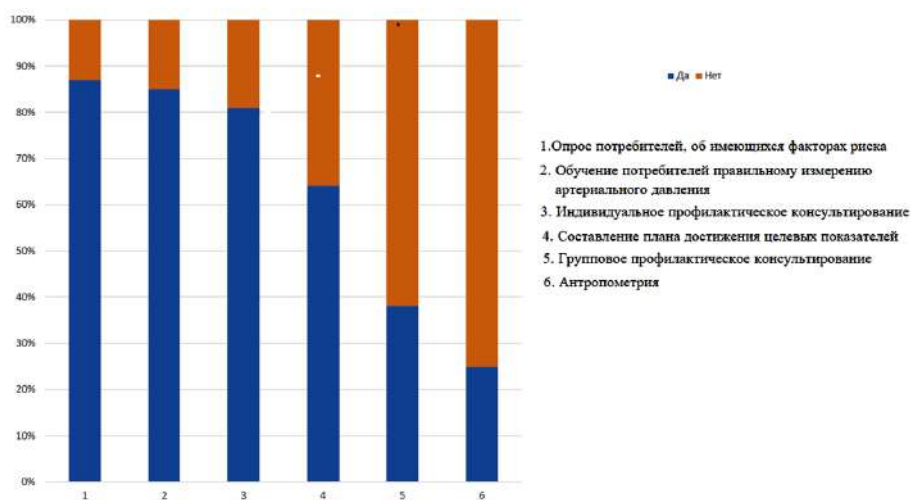


Рис. 1. Эффективность профилактических мероприятий в аптечной организации

Абсолютное большинство респондентов (87%) считают, что необходимо проводить опрос покупателей, об имеющихся у них факторах риска развития неинфекционных заболеваний (в том числе предоставление ресурса для дистанционного прохождения опроса) с целью своевременного принятия мер. Далее следует проведение обучения пациентов правильному измерению артериального давления – с помощью тонометра (85%). По мнению 64% учащихся, важно составлять план достижения целевых показателей, необходимых для укрепления здоровья. Результаты проведенного исследования могут служить основой составления алгоритма оказания профилактической помощи населению. Для увеличения охвата населения профилактическими мероприятиями были проанализированы критерии привлечения потребителей. Результаты определялись по степени значимости для респондентов, с использованием оценок 1 2 3, где 1-ничего не значит, 2 – средняя значимость, 3–высокая значимость. Результаты представлены на рис. 2.



Рис. 2. Критерии привлечения населения к профилактическим мероприятиям в аптечной организации

По результатам анкетирования выявлено, что самым важным критерием является шаговая доступность профилактических услуг (2,66). Таким образом территориальная близость АО к потребителям является ключевым фактором для популяризации профилактических мер. Далее следует адаптация услуг к пациентам разного возраста, пола и уровня образования (2,63) и мотивация пациентов на изменение образа жизни (2,54). Адаптация профилактических услуг необходима для эффективного овладения полезной информацией по коррекции факторов риска. Понимание потребителями особенностей заболеваний, лечения и необходимости модификации образа жизни обеспечит благоприятное течение болезни [4]. При этом направленное формирование мотивации, позволит стать ответственным участником терапевтического процесса и изменить поведенческие привычки. Для этого, в АО следует разработать мотивационные программы, адаптированные к пациентам разного возраста, пола и уровня образования.

Остальные критерии были отнесены респондентами к уровню средней значимости. Выделение дополнительного помещения для размещения необходимого профилактического оборудования (2,16) и персонала АО (2,01) по мнению студенческого сообщества влияет в меньшей степени на привлечение потребителей к профилактическим мероприятиям.

На следующем этапе исследования проанализировали формы профилактической работы, которые респонденты считают наиболее эффективными для проведения в АО. Ответы оценивались по шкале эффективности, где 1- не эффективно, 2 – средняя эффективность, 3 – высокая эффективность.

Наиболее эффективной формой профилактической работы в АО опрошенные считают проведение очного индивидуального консультирования (2,66). Это мнение полностью соответствует данным ВОЗ о необходимости ориентации на пациента модели оказания медицинской и фармацевтической помощи. Далее следуют дистанционные формы обучения (2,48) и дистанционное индивидуальное консультирование (2,39), которые представляют собой наиболее рациональный путь передачи профилактической информации заинтересованным потребителям. При этом, по мнению студенческого сообщества, важно и очное предоставление материала о сохранении здоровья (2,39), которое может осуществляться при реализации лекарственных препаратов для профилактики.

Наименее эффективными формами проведения профилактических мероприятий учащимися признаны групповое консультирование (1,88) и соревновательные активности для посетителей аптеки по достижению ключевых показателей здоровья с обсуждением путей достижения результатов (1,79).

Следующим вопросом анкеты, была оценка эффективности on-line каналов коммуникации с потребителями. Ответы располагались по степени эффективности 1 2 3, где 1- не эффективно, 2 – средняя эффективность, 3 – высокая эффективность.

Самым эффективным признан канал коммуникаций через социальные сети (2,57). Далее следует сайт АО (2,4). В условиях конкуренции наполнение сайта важной для потребителей информацией может играть решающую роль при выборе АО. При этом положительные отзывы, которые так же высоко оценены студенческим сообществом (2,27), будут оказывать благоприятное влияние на имидж организации

Наименее эффективным признан канал взаимодействия, осуществляемый по электронной почте (1,69) несмотря на то, что коммуникации такого рода занимают особое место в жизни современного общества.

Обязанность проведения профилактической работы фармацевтическими специалистами закреплена законодательно. Однако, сложившаяся ситуация свидетельствует об отсутствии данного вида мероприятий для населения в АО. Поэтому заключительным вопросом анкетирования стало определение мотивационных аспектов сотрудников АО для организации профилактической деятельности. Оценка ответов проводилась по степени эффективности, где 1- не эффективно, 2 – средняя эффективность, 3 – высокая эффективность.

Самым важным мотивирующим аспектом является повышение конкурентоспособности АО (2,81). Участие АО в профилактической работе не только привлечёт потребителей, но и позволит удовлетворить потребности общества, направленные на сохранение здоровья [3].

Далее, по мнению студенческого сообщества, мотивирует на занятие профилактической работой повышение имиджа АО на фармацевтическом рынке (2,64). Внедрение профилактических мероприятий позволит учесть интересы населения и сформировать предрасположенность потребителей к АО. Позитивный имидж позволит привлечь новых потребителей и приобрести выгодные условия работы с поставщиками.

Эффективные маркетинговые договора с производителями (дистрибьюторами), по мнению опрошенных, создадут дополнительную мотивацию для занятия профилактической деятельностью (2,62), обеспечив АО необходимыми информационными и маркетинговыми ресурсами.

Реализация региональных профилактических программ совместно с Центром общественного здоровья признана респондентами, как наименее эффективная (1,98), что свидетельствует о низкой информированности будущих фармацевтических работников о реализации социальных программ.

На следующем этапе исследования был проведен корреляционный анализ и изучены взаимосвязи между переменными, которыми являются различные аспекты профилактической деятельности. На рисунке 3 приведён рейтинг показателей, построенный по десяти наибольшим структурным весам в соотношении с их уровнем, выраженном в процентах от максимально возможного балла.

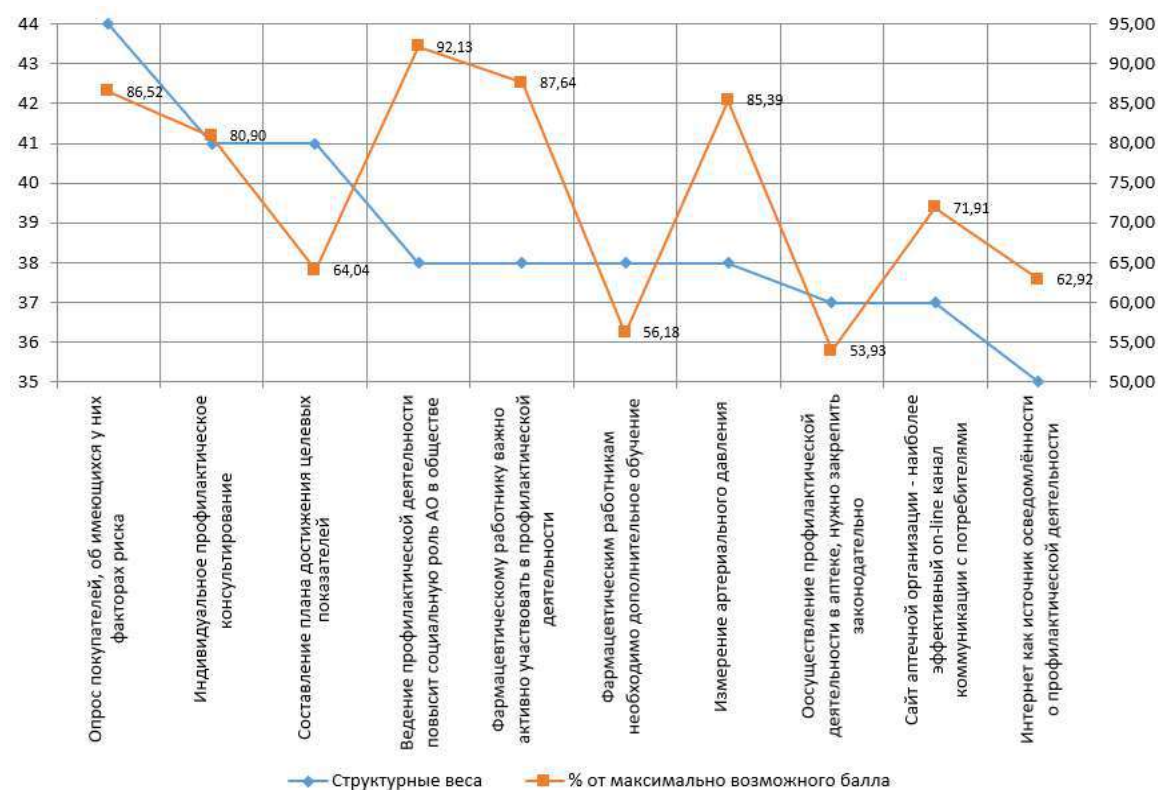


Рис. 3. Рейтинг структурных весов аспектов профилактической деятельности АО в сопоставлении с уровнем их выраженности, по мнению студентов

Полученные результаты свидетельствуют, что наибольшее число взаимосвязей с другими аспектами профилактической работы в АО имеют такие мероприятия как, опрос потребителей об имеющихся факторах риска, индивидуальное консультирование и составление плана достижения целевых показателей здоровья, которые могут являться основой алгоритма профилактической деятельности АО.

Далее был проведён корреляционный анализ в группе профилактические мероприятия в АО. Данные представлены в табл. 1. Выявлено, что опрос потребителей об имеющихся у них факторах риска тесно связан с индивидуальным консультированием ($r_s=0,75$; $p<0,001$) и составлением плана достижения целевых показателей ($r_s=0,56$; $p<0,001$). Исходя из имеющихся данных, можно сделать вывод, что потребители АО, у которых выявлены факторы риска, нуждаются в индивидуальной

профилактической консультации и дальнейшем составлении плана достижения целевых показателей здоровья. Кроме этого, измерение антропометрических данных потребителей АО имеет достоверную

Таблица 1. Результаты корреляционного анализа профилактических мероприятий в аптеке

Методы	Опрос об имеющихся факторах риска	Антропометрия	Измерение артериального давления	Индивидуальное консультирование	Групповое консультирование	Составление плана достижения целевых показателей
Опрос об имеющихся факторах риска	1,00	0,41	0,28	0,75	0,23	0,56
Антропометрия	0,41	1,00	-0,11	0,49	0,11	0,59
Измерения артериального давления	0,28	-0,11	1,00	0,19	0,37	0,02
Индивидуальное консультирование	0,75	0,49	0,19	1,00	-0,02	0,67
Групповое консультирование	0,23	0,11	0,37	-0,02	1,00	-0,02

связь с составлением плана достижения целевых показателей здоровья ($r_s=0,59$; $p<0,001$), индивидуальным консультированием ($r_s=0,49$; $p<0,001$) и опросом об имеющихся факторах риска ($r_s=0,41$; $p<0,001$). Антропометрия – это наиболее простой способ получения информации о физическом состоянии потребителей, позволяющий сделать выводы о необходимости участия в профилактических мероприятиях. Следует отметить, что в представлении студенческого сообщества, важность профилактической деятельности АО достоверно связана с повышением социальной роли аптеки в обществе ($r_s=0,8$; $p<0,001$). Это запрос общества, направленный на сохранение и укрепление здоровья, позволяющий повысить охват населения и степень осведомлённости в вопросах профилактики [6].

Выводы:

В результате исследования было выявлено, что большинству студентов фармацевтического факультета знакомо понятие профилактическая деятельность, по их мнению, АО следует проводить подобную работу для населения.

Наибольший объём информации о профилактической деятельности учащиеся получили из интернета, что говорит о необходимости пристального внимания образовательной организации к предоставляемым материалам в период обучения студентов по направлению сохранения и укрепления здоровья населения.

Студенты фармацевтического факультета готовы получать дополнительные знания по вопросам профилактики и применять их в профессиональной деятельности. Поэтому в вариативную часть образовательного стандарта по специальности Фармация целесообразно включить дисциплину, изучающую профилактическую деятельность аптечной организации.

Наиболее эффективным профилактическим мероприятием учащиеся считают опрос покупателей об имеющихся у них факторах риска неинфекционных заболеваний, обучение правильному измерению артериального давления и составление плана достижения ключевых показателей здоровья. При этом, по мнению респондентов, необходимо проведение индивидуального профилактического консультирования и дистанционная передача обучающих материалов.

Корреляционный анализ подтвердил полученные результаты и определил алгоритм профилактической работы АО. В основе лежит выявление факторов риска, индивидуальное профилактическое консультирование и составление плана достижения целевых показателей здоровья. Подобная последовательность профилактических мероприятий должна применяться в повседневной практике АО, что повысит социальную роль аптеки в обществе.

Для увеличения охвата населения профилактическими мероприятиями были оценены критерии привлечения. Наиболее важным, по мнению респондентов, является шаговая доступность профилактических услуг, адаптация услуг к пациентам различного возраста, пола, уровня образования и мотивация пациентов на изменение образа жизни.

Социальные сети, сайт АО и порталы отзывов о деятельности АО явились, по результатам исследования, самыми эффективными каналами коммуникации. Необходимо продуктивно использовать указанные информационные ресурсы для сохранения и укрепления здоровья населения.

Осуществление профилактических мер при реализации лекарственных препаратов, позволит повысить конкурентоспособность и имидж АО на фармацевтическом рынке. Это обеспечит стабильную работу и заключение выгодных маркетинговых договоров с поставщиками (дистрибьюторами), что в свою очередь, расширит возможности аптеки в организации мероприятий по охране и укреплению здоровья.

В условиях снижающейся доступности медицинской помощи и возрастающей хронизации заболеваний, следует изучить возможности совместной работы региональных Центров общественного с аптечными организациями для практической реализации профилактических программ.

Комплексная, научно-обоснованная программа профилактических мероприятий, реализуемая при тесном профессиональном сотрудничестве медицинских и фармацевтических работников, должна стать фундаментом стратегии сохранения здоровья населения.

Литература (references)

1. Белостоцкий А.В., Погосова Н.В., Винокуров В.Г., Алленов А.М. Информационное обеспечение работы по профилактике неинфекционных заболеваний и формированию здорового образа жизни: материалы научно-практической конференции с международным участием «Профилактика 2015». – 2015. – С. 8-9. [Belostockij A.V., Pogosova N.V., Vinokurov V.G., Allenov A.M. Informacionnoe obespechenie raboty` po profilaktike neinfekcionny`x zabolevanij i formirovaniyu zdorovogo obraza zhizni: materialy` nauchnoprakticheskoj konferencii s mezhdunarodny`m uchastiem «Profilaktika 2015». – 2015. – P. 8-9. (in Russian)]
2. Желткевич О.В., Скворцова М.В., Касаткина Л.В. Роль фармацевтических работников в формировании единой профилактической среды // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2021. – №1. – Т.8. – С. 91-92. [Zheltkevich O.V., Skvortsova M.V., Kasatkina L.V. *Sovremennaya organizaciya lekarstvennogo obespecheniya*. Modern organization of drug supply. – 2021. – N1. – V.8. – P. 91-92. (in Russian)]
3. Желткевич О.В., Скворцова М.В., Желткевич С.Н. Оценка перспектив развития фармацевтической службы медицинской организации по мнению специалистов здравоохранения // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2021. – №1. – Т.8. – С. 98-100. [Zheltkevich O.V., Skvortsova M.V., Zheltkevich S.N. *Sovremennaya organizaciya lekarstvennogo obespecheniya*. Modern organization of drug supply. – 2021. – №1. – V.8. – P. 98-100. (in Russian)]
4. Задворная О.Л., Борисов К.Н. Реализация Европейской политики ВОЗ в области сохранения и укрепления здоровья граждан в РФ" // Сборник научных трудов международной научно-практической конференции "Актуальные проблемы и достижения в медицине". – Самара. – 2017. – С. 47-52. [Zadvornaya O.L., Borisov K.N. *Realizaciya Evropejskoj politiki VOZ v oblasti soxraneniya i ukrepleniya zdorov`ya grazhdan v RF*" // *Sbornik nauchny`x trudov mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii "Aktual`ny`e problemy` i dostizheniya v medicine"*. – Samara. – 2017. – P.47-52. (in Russian)]
5. Каткова А.Д., Кирщина И.А., Солонина А.В. О применении современных информационных технологий в организации фармацевтической помощи населению // Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития. – 2012. – №4(14). – С. 124-127. [Katkova A.D., Kirshchina I.A., Soloninina A.V. *Menedzhment kachestva v sfere zdavoohraneniya i social'nogo razvitiya*. Quality management in healthcare and social development. – 2012. – №4(14). – P.124-127. (in Russian)]
6. Кирщина И.А., Солонина А.В. Профессиональная роль фармацевтических специалистов как аспект социальной деятельности // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №1. [Kirshchina I.A.,

- Soloninina A.V. *Professional'naya rol' farmacevticheskikh specialistov kak aspekt social'noj deyatel'nosti. Modern problems of science and education.* – 2015. – N1. (in Russian)]
7. Кирицина И.А. Теоретические основы обоснования профессиональной деятельности специалистов аптек в охране здоровья населения // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – №3. – С. 14-18. [Kirshchina I.A. *Sibirskij medicinskiy zhurnal. Siberian medical journal.* – 2014. – N3. – P. 14-18. (in Russian)]
 8. Наследов А.Д. Математические методы психологического исследования. Анализ и интерпретация данных. – СПб: Речь, 2012. – 392 с. [Nasledov A.D. *Matematicheskie metody psichologicheskogo issledovaniya. Analiz i interpretaciya dannyh.* – Saint-Petersburg: Rech', 2012. – 392 p. (in Russian)]
 9. Федина Е.А. Хроническая патология как объект фармацевтической помощи // Международный научный журнал «Инновационная наука». – 2016. – №12. – С.199-201. [Fedina E.A. *Mezhdunarodnyj nauchnyj zhurnal «Innovacionnaya nauka».* International scientific journal "Innovative Science". – 2016. – N12. – P.199-201. (in Russian)]

Информация об авторах

Скворцова Мария Владимировна – аспирант кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: maria351@yandex.ru

Желкевич Ольга Валерьевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: neshina.yma@list.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЮБИЛЕИ

УДК 929.61

DOI: 10.37903/vsgma.2022.2.30

EDN: VSNMOK

**МЕШКОВ НИКОЛАЙ АЛЕКСЕЕВИЧ – ПОЧЕТНЫЙ ПРОФЕССОР
СМОЛЕНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА
(к юбилею со дня рождения)****Meshkov Nikolay Alekseevich – Professor Emeritus
of Smolensk State Medical University
(to the anniversary)**

Мешков Николай Алексеевич
д.м.н., профессор

28 июня 2022 г. исполнилось 75 лет доктору медицинских наук, профессору, заслуженному врачу Российской Федерации, почетному профессору Смоленского государственного медицинского университета (2022) Мешкову Николаю Алексеевичу.

После окончания средней школы в г. Смоленске в 1964 г., Николай Алексеевич поступил на лечебный факультет Смоленского государственного медицинского института, а с 1968 г. по 1970 г. проходил обучение на Военно-медицинском факультете при Горьковском государственном медицинском институте по специальности «лечебно-профилактическое дело». В 1978 г. окончил факультет руководящего состава медицинской службы Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова с отличием по специальности «санитарно-гигиеническое и противоэпидемическое обеспечение войск, врач-токсиколог, офицер с высшим военным образованием».

Служил в войсках в должности начальника медицинской службы отдельной части (1970-1973 гг.). В 1973-1976 гг. – преподаватель военной кафедры Горьковского государственного медицинского института, а в 1978-1980 гг. – преподаватель Военно-медицинского факультета при Куйбышевском государственном медицинском институте. В 1980-1984 гг. – токсиколог-радиолог армии в Группе Советских войск в Германии, в 1984-1987 гг. – главный радиолог Сибирского военного округа, в 1987-1992 гг. – заместитель командира-начальник отдела Центральной лаборатории Министерства обороны. Полковник медицинской службы (1986 г.). В 1989 г. защитил кандидатскую диссертацию по специальности «Гигиена».

После увольнения в запас, Н.А. Мешков в работал в должности заместителя директора Научно-исследовательского центра радиационной безопасности космических объектов ФМБА (1992-1997 гг.), в 1997-1999 гг. – ведущий научный сотрудник НИИ экстремальной медицины, полевой фармакологии и медицинской техники Минобороны России, в 1999-2003 гг. – начальник 1-го научно-

исследовательского отдела ФГУП «Центр экстремальной медицины» Гостехкомиссии при Президенте РФ, в 2003-2006 гг. – ведущий научный сотрудник Института проблем безопасного развития атомной энергетики РАН. В 1995 г. Н.А. Мешков защитил докторскую диссертацию, а в 2001 г. ему было присвоено ученое звание профессора по специальности «Гигиена».

С 2006 г. по 2011 г. профессор Н.А. Мешков являлся ведущим научным сотрудником, с 2011 г. – заведующим лабораторией методологии оценки воздействия факторов риска на здоровье ФГБУ «НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина» Минздрава России (ныне – ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России. С 2021 г. – главный научный сотрудник ФГБУ «Национальный исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

Полковник медицинской службы Н.А. Мешков – участник ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, главный радиолог Особой зоны (июнь-июль 1986 г.). В 1987-1990 гг. продолжал свою деятельность в зоне Чернобыльской аварии, осуществляя научно-методическое руководство в организации мероприятий по радиационной защите ликвидаторов и населения на территориях, подвергшихся радиоактивному загрязнению. Полковник медицинской службы Н.А. Мешков – участник контртеррористической операции на Северном Кавказе, ветеран боевых действий.



Профессор Н.А. Мешков один из ведущих специалистов РФ, развивающих комплексные исследования в области гигиены. Входит в число видных отечественных ученых в области радиобиологии, радиационной медицины и безопасности. Им основано новое научное направление – «Комплексное радиационно-гигиеническое, экологическое и медико-биологическое натурное и экспериментальное исследование отдаленных последствий для окружающей среды и здоровья населения испытаний ядерных устройств и воздействия факторов нерадиационной природы». Под научным руководством профессора Н.А. Мешкова и при его личном участии выполнены радиационно-гигиенические и радиоэкологические исследования по изучению миграции, определению содержания радионуклидов в окружающей среде и действия ионизирующих излучений на биоту, исследованы последствия радиационного воздействия на здоровье населения в зоне выпадений радиоактивных осадков и комплексное воздействие других антропогенных и природно-климатических факторов. Целый ряд работ Н.А. Мешкова посвящен методологическим аспектам гигиенической оценки адаптационной реакции организма на влияние окружающей среды и факторов профессиональной деятельности в системе оценки риска. В настоящее время сферой научных интересов профессора Н.А. Мешкова является совершенствование методологии медико-географического и эколого-гигиенического исследования курортно-рекреационных территорий в целях устойчивого развития санаторно-курортных зон, обеспечения экологической безопасности и рационального использования природных лечебных ресурсов для восстановительного лечения и реабилитации работающего населения.

Профессор Н.А. Мешков автор более 320 научных работ, 12 монографий, 2 патентов. Под его руководством защищено 6 кандидатских и 5 докторских диссертаций. С 1995 г. он является членом Российской научной комиссии по радиологической защите при Отделении медицинских наук РАН, а с 2016 г. – эксперт РАН. Он является членом диссертационного совета Д 208.133.01 по специальности «3.2.1-Гигиена», членом редакционных коллегий журналов: «Радиация и риск», «Химическая и биологическая безопасность», «Мир науки, культуры, образования».

Для большого числа студентов, военных врачей, аспирантов, научных работников Николай Алексеевич дал путевку не только в профессию, но и в жизнь. Его самоотверженная армейская служба, педагогическая и научная деятельность отмечены высокими правительственными наградами. За участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС Н.А. Мешков награжден орденом Мужества (1996), за заслуги в области здравоохранения – орденом Почета (2018). За вклад в медицинскую науку и практику ему присвоено звание «Заслуженный врач Российской Федерации» (2001), за проведение санитарно-противоэпидемических мероприятий он награжден знаком «Отличнику здравоохранения» (1987). В апреле 2022 г. Н.А. Мешкову присвоено звание почетного профессора Смоленского государственного медицинского университета.

Коллектив кафедры общей гигиены СГМУ сердечно поздравляет Николая Алексеевича Мешкова с юбилеем, желает ему крепкого здоровья, счастья и долгих лет жизни.

Коллектив кафедры общей гигиены

УДК 929.61

DOI: 10.37903/vsgma.2022.2.31

EDN: VWJOUH

ПРОФЕССОР ЕЛЕНА ИВАНОВНА ЗАЙЦЕВА
(к 100-летию кафедры пропедевтики внутренних болезней СГМУ)

PROFESSOR ELENA IVANOVNA ZAYTSEVA
(to the 100th anniversary of foundation
of department of propedeutics of internal diseases of SSMU)



Проф. Е.И. Зайцева
(21.05.1921 - 03.10.2005)

Юбилейные даты в жизни коллективов вызывают особые чувства. Проходят годы, меняется состав сотрудников, материальная база, но остается нить, связывающая поколения и поддерживающая лучшие традиции, заложенные нашими учителями. Кафедра пропедевтики внутренних болезней Смоленского государственного медицинского университета (СГМУ) в 2022 г. отмечает 100-летие со дня образования. В течение 45 лет на кафедре трудилась необыкновенная женщина, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, Почетный профессор СГМИ, Почетный гражданин г. Смоленска, одна из ведущих гастроэнтерологов страны, организатор практической и научной гастроэнтерологии в Смоленске Елена Ивановна Зайцева, воспитавшая не одно поколение врачей, подготовившая руководителей многих терапевтических кафедр нашего вуза. Елена Ивановна – почти ровесница кафедры, ведь 21 мая 2022 г. исполнился 101 год со дня её рождения. Вся её жизнь – бесконечная преданность выбранному делу и служению людям. Вспоминая профессора Е.И. Зайцеву, мы с каждым годом все больше понимаем незаурядность её личности.

Елена Ивановна родилась в г. Бирске Башкирской АССР (сейчас Республика Башкортостан) в семье учителей, которые с детства воспитывали в детях трудолюбие, настойчивость, уважение к знаниям и стремились дать хорошее образование. Педагогические способности стали проявляться еще в школьные годы, когда после окончания старших классов Елена Ивановна занималась репетиторством учеников при подготовке к экзаменам по математике, чтобы помочь родителям. В 1939 г. она с отличием окончила среднюю школу и поступила в Казанский медицинский институт. В годы войны приходилось не только учиться, но и дежурить в госпиталях, ухаживать за ранеными, видеть много горя. Желание помочь нуждающимся усилило стремление к ещё более серьезному изучению медицины. Осенью 1942 г. Елена Ивановна была вынуждена перевестись из-за болезни в Сталинабадский (ныне Душанбинский) медицинский институт в Таджикистане, где проживали её родители. Она успешно завершила обучение в 1944 г., получив диплом с отличием, и приступила к научной и преподавательской работе на кафедре факультетской терапии этого

вуза. В ноябре 1944 г. Е.И. Зайцева была командирована в горные районы республики, где занималась врачебной работой до конца войны. В 1950 г. в возрасте 29 лет, защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Состояние поджелудочной железы у больных хронической дизентерией». Непродолжительное время работала ассистентом в Минском медицинском институте.

С 1953 г. педагогическая, врачебная и научная деятельность Е.И. Зайцевой тесно связана со Смоленским медицинским институтом (ныне университетом). Она работала ассистентом, затем доцентом кафедры факультетской терапии в клинике профессора П.Н. Степанова, продолжала научные исследования. В 1958 г., в возрасте 37 лет, Елена Ивановна защитила докторскую диссертацию по теме: «Течение язвенной болезни в условиях некоторых охранительных режимов» в I Ленинградском медицинском институте.

Новый плодотворный этап начался с 1960 г. после избрания Е.И. Зайцевой на должность заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней СГМИ (ныне СГМУ), которой она руководила в течение последующих 32 лет (до 1992 г.), а в дальнейшем (до 2005 г.) работала профессором-консультантом. Важнейшей целью была подготовка учеников и воспитание у них стремления к высокой требовательности к себе, бескомпромиссности в принципиальных вопросах, ответственности и честности в работе. Елена Ивановна многим открыла дорогу в мир науки, педагогической деятельности и практического здравоохранения.

Профессор Е.И. Зайцева была прекрасным педагогом, сочетая академизм с дисциплиной; уделяла большое внимание подготовке молодых сотрудников. Она поручала чтение отдельных лекций по пропедевтике внутренних болезней аспирантам 3-го года обучения. Завершенная работа обсуждалась в дальнейшем на методических совещаниях, что способствовало повышению педагогического мастерства будущих преподавателей вуза. Многие ученики Елены Ивановны стали профессорами, заведующими кафедрами. Среди них В.А. Милягин, Л.С. Хибин, В.Я. Смирнов, Р.С. Богачев, Г.А. Никитин, В.Г. Подопригорова. При активном участии профессора Е.И. Зайцевой были подготовлены тысячи врачей, работавших и продолжающих трудиться в разных регионах нашей страны и за рубежом.

Е.И. Зайцева стояла у истоков компьютеризации учебного процесса, на кафедре пропедевтики внутренних болезней впервые была создана обучающая программа по порокам сердца. По инициативе Елены Ивановны на территории областной больницы был построен 8-ой терапевтический корпус, где в настоящее время располагается кафедра. Клиника была оснащена современной аппаратурой. Все сотрудники кафедры занимались лечебной и научной работой, а Р.С. Богачев и О.С. Аксенов освоили методики эндоскопических исследований, внедрили эндоскопическую полипэктомию. Кафедра пропедевтики внутренних болезней в период заведования профессором Е.И. Зайцевой считалась одной из лучших в вузе и лидировала по многим показателям работы. Е.И. Зайцева приняла участие в организации гастроэнтерологического отделения областной клинической больницы г. Смоленска и в создании эндоскопической службы, которая в 2022 г. отмечает 35-летие.

Под руководством профессора Е.И. Зайцевой выполнены и успешно защищены 6 докторских и 19 кандидатских диссертаций, ею опубликовано большое количество научных и учебно-методических работ. Она – автор 7 изобретений, 15 рационализаторских предложений, редактор 27 тематических сборников, посвященных актуальным вопросам гастроэнтерологии и терапии. Елена Ивановна была председателем проблемной комиссии «Гастроэнтерология» СГМА, членом правлений Всесоюзного научного общества терапевтов и гастроэнтерологов и Межрегиональной ассоциации научных обществ гастроэнтерологов, членом союзной проблемной комиссии «Гастроэнтерология» и Научного совета медицинских обществ при АН СССР. Долгие годы она руководила работой Смоленского научного общества гастроэнтерологов и врачей-лаборантов. Профессор Е.И. Зайцева являлась членом редакционных советов научных журналов «Клиническая медицина», «Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии», «Гастроэнтерология», рецензируемых ВАК; участницей международных научных форумов.

В течение 32 лет Елена Ивановна была организатором научно-практических конференций с международным участием, которые проводились ежегодно в Смоленске до 2004 года, а также пленумов правления Всесоюзного научного общества гастроэнтерологов. Конференции проходили при широком участии гастроэнтерологов всех республик Советского Союза и ведущих гастроэнтерологов страны (академиком В.Х. Василенко, Ф.И. Комарова, А.С. Логинова, профессоров Г.И. Дорофеева, М.А. Виноградовой, А.Л. Гребенева, С.И. Рапопорта, З.А. Лемешко и др.). Эти конференции сыграли важную роль в развитии отечественной гастроэнтерологии. Тематика конференций, тщательно продуманная Е.И. Зайцевой, никогда не повторялась, нередко предвосхищала научные направления отечественной гастроэнтерологии, была актуальной для

практического здравоохранения. Высоко оценивая заслуги профессора Е.И. Зайцевой, при открытии тридцатой гастроэнтерологической конференции в 2002 г. академик Ф.И. Комаров сказал, что организовать и провести такое мероприятие довольно сложно, а проводить их в течение 30 лет – настоящий подвиг. В те годы подобного в научном мире он не встречал ни в нашей стране, ни за рубежом.

Елена Ивановна принимала активное участие и в общественной жизни г. Смоленска. Она неоднократно избиралась депутатом городского Совета, была руководителем территориальной депутатской группы, много сделала для благоустройства города и улучшения жизни смолян, награждена многими правительственными наградами.

Елена Ивановна Зайцева была незаурядным человеком, высоко эрудированным педагогом, талантливым и мудрым руководителем, замечательным клиницистом и крупным ученым, занимающим достойное место среди лучших представителей нашей отечественной медицины.

Мы навсегда сохраним память о Елене Ивановне, чувство благодарности за её труд и будем гордиться тем, что начинали свой путь в медицине под её руководством.

Удовикова О.И., Иванишкина Е.В.

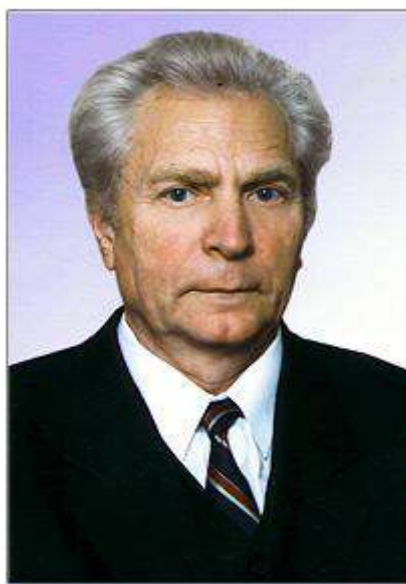
УДК 929.61

DOI: 10.37903/vsgma.2022.2.32

EDN: VZJRFY

ПРОФЕССОР ЛЕОНИД СЕМЁНОВИЧ ХИБИН
(к 85-летию со дня рождения)

PROFESSOR LEONID SEMENOVICH HIBIN
(to the 85th anniversary of birthday)



Проф. Л.С. Хибин
(23.05.1937 - 07.05.2021)

23 мая 2022 г. исполнилось 85 лет со дня рождения профессора Леонида Семёновича Хибина. Этот замечательный человек большую часть жизни трудился на кафедре пропедевтики внутренних болезней Смоленского государственного медицинского института (ныне СГМУ), посвятив 56 лет благородному делу подготовки и воспитания многих поколений врачей, вызывая чувство глубокого уважения и восхищения. Его профессиональная деятельность – целая эпоха в истории развития кафедры, которой в 2022 г. исполняется 100 лет.

Леонид Семёнович родился в 1937 г. в г. Людиново Западной (в настоящее время Калужской) области в семье медицинских работников, что и определило выбор будущей специальности. Его отец, Семён Феофанович, был талантливым хирургом, работал в военном госпитале г. Слуцка, где и встретил Великую Отечественную войну, погиб в 1942 г. Мать, Евгения Демьяновна, была медицинской сестрой. После окончания средней школы в 1954 г. Леонид Семёнович поступил в Смоленский государственный медицинский институт (СГМИ), хотел стать хирургом. Завершив обучение в 1960 г., поехал по распределению в Горно-Алтайскую автономную область, место хирурга оказалось занятым. Был назначен районным терапевтом в село Усть-Кан. Работать приходилось в сложных условиях: занимался не только терапевтическими больными, но и ассистировал во время оперативных вмешательств, оказывал экстренную гинекологическую помощь, проводил аутопсии.

Получив первый бесценный врачебный опыт, через 3 года (в 1963 г.) Леонид Семёнович вернулся в Смоленск, работал врачом-профпатологом в Смоленской областной клинической больнице (СОКБ), а с 1965 г. совмещал работу профпатологом с обучением в аспирантуре по внутренним болезням на кафедре пропедевтики внутренних болезней СГМИ, что и определило тему научного исследования. В 1969 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию: «Состояние желудка при хронической интоксикации ртутью и марганцем». Научным руководителем Л.С. Хибина была профессор Е.И. Зайцева, с которой он работал в течение 42 лет.

В дальнейшем Л.С. Хибин продолжил научные исследования в области изучения патологии желудка и гастроудоденальной зоны, сочетая их с педагогической и врачебной деятельностью. Результатом многолетнего труда стала докторская диссертация на тему: «Гуморальные механизмы развития хронического гастрита (в аспекте сравнительного анализа с другими поражениями гастроудоденальной зоны)», которую он успешно защитил в 1989 г.

Большая часть трудовой жизни профессора Л.С. Хибина была связана с СГМИ и СОКБ. Он прошел путь от ассистента до профессора кафедры пропедевтики внутренних болезней. На протяжении 15 лет (с 1992 по 2007 гг.) Леонид Семёнович заведовал кафедрой, став достойным преемником профессора Е.И. Зайцевой. Профессор Л.С. Хибин продолжил развитие гастроэнтерологической направленности научных исследований кафедры, принимал активное участие в подготовке и проведении научно-практических конференций по гастроэнтерологии, уделял большое внимание вопросам практического здравоохранения. Под руководством профессора Л.С. Хибина были проведены первые сертификационные циклы по эндоскопии и гастроэнтерологии для врачей г. Смоленска и Смоленской области. Леонид Семёнович был талантливым диагностом, консультировал больных в разных отделениях СОКБ, проявлял особую уникальность в ранней диагностике заболеваний соединительной ткани.

Профессор Л.С. Хибин опубликовал более 200 научных работ, стал автором 3 изобретений, 12 рационализаторских предложений, многочисленных учебно-методических пособий. Под его руководством выполнены и успешно защищены докторская и 4 кандидатские диссертации. В течение длительного времени Л.С. Хибин был членом Специализированного совета по защите кандидатских и докторских диссертаций, председателем Смоленского общества гастроэнтерологов, являлся членом проблемных комиссий по гастроэнтерологии, терапии и физико-химической медицине.

Леонид Семёнович был прекрасным и любимым несколькими поколениями студентов преподавателем. Под его руководством в рамках студенческого научного кружка на кафедре выполнялись и ежегодно представлялись на студенческих научных конференциях интересные сообщения по различным вопросам терапии, истории медицины. Леонид Семёнович с любовью передавал свой богатый педагогический опыт молодым преподавателям, помогая им в подготовке лекций и разработке учебно-методических материалов. Многие технические средства обучения, используемые на кафедре в течение многих лет, были сконструированы и сделаны руками профессора.

Профессор Л.С. Хибин запомнился высоко эрудированным человеком, ответственным руководителем, талантливым клиницистом и великолепным диагностом, всегда щедро делился своими профессиональными знаниями с молодыми врачами и учеными, никому не отказывал в помощи. Он искренне радовался успехам сотрудников, поддерживал их в трудные минуты. Все, кому посчастливилось работать и общаться с этим удивительным человеком, не могли не восхищаться его необыкновенным оптимизмом, особой жизнерадостностью, добротой, чуткостью, глубокой порядочностью, доброжелательностью и невероятной отзывчивостью.

Леонид Семёнович был не только высококлассным специалистом, но и одаренным человеком с поэтической светлой душой и благородным сердцем. Он любил поэзию, неоднократно радовал коллег своими оригинальными поэтическими поздравлениями.

За более чем 60-летний период служения медицине профессор Л.С. Хибин помог спасти тысячи человеческих жизней, воспитал много прекрасных врачей, почти до конца жизни честно выполнял свой профессиональный долг.

Леонида Семёновича не стало 7 мая 2021 г. после тяжелой непродолжительной болезни, но в нашей памяти этот замечательный человек останется навсегда как пример высокого профессионализма, интеллигентности, скромности, безграничной преданности выбранному делу, милосердия, необыкновенных душевных качеств.

О.И. Удовикова, Е.В. Иванишкина

УДК 929.61

DOI: 10.37903/vsgma.2022.2.33

EDN: XGBSAA

ЛЕОНИД СОЛОМОНОВИЧ СТРАЧУНСКИЙ
ЧЛЕН-КОРРЕСПОНДЕНТ РАН
(к 70-летию со дня рождения)

LEONID SOLOMONOVICH STRACHUNSKY
CORRESPONDING MEMBER OF THE RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES
(to the 70th anniversary of birthday)



Леонид Соломонович Страчунский родился 28 июня 1952 г. в городе Мстиславле Могилевской области Белорусской ССР. В 1976 г. с отличием закончил педиатрический факультет Смоленского государственного медицинского института. После окончания института проходил обучение в клинической ординатуре по педиатрии, с 1979 г. работал в должности ассистента кафедры госпитальной педиатрии. В 1982 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Оценка степени зрелости и адаптации больных и здоровых новорожденных с использованием показателей активности глюкозаминогликангидролаз».

С самого начала своей трудовой деятельности Л.С. Страчунский проявлял большой интерес к вопросам лекарственной терапии. Он стал одним из инициаторов организации в Смоленском медицинском институте в 1985 г. курса, а затем в 1987 г. кафедры клинической фармакологии, и с момента ее создания до последних дней своей жизни был ее бессменным заведующим. Леонид Соломонович определил основное направление научно-исследовательской работы кафедры – повышение эффективности и безопасности применения антимикробных препаратов. По его инициативе в 1986 г. в Центральной научно-исследовательской лаборатории института была организована группа по разработке новых методов лечения гнойно-септических заболеваний новорожденных. В рамках основной научной проблемы особое внимание стало уделяться изучению вопросов клинической микробиологии, антибиотикорезистентности микроорганизмов.

Л.С. Страчунский относился к тому типу руководителей, которые, несмотря на очевидные успехи, не останавливаются на достигнутом, намечают для себя новые цели и рубежи и, что особенно ценно, настраивают на их достижение весь коллектив. Так, начиная с 1987 г., сотрудники кафедры стали осваивать совершенно новый для себя вид деятельности – проведение клинических испытаний новых лекарственных препаратов. Учебно-методическая и научно-исследовательская

работа кафедры тесно переплетались с запросами практического здравоохранения. Леонид Соломонович неоднократно подчеркивал, что только если деятельность кафедры приносит очевидную пользу практикующим врачам и пациентам, она в полной мере оправдывает свое существование, имеет потенциал для развития, а ее сотрудники могут иметь удовлетворение от своей работы. Благодаря организаторским способностям Л.С. Страчунского в 1987 г. в Смоленской областной клинической больнице была открыта лаборатория клинической фармакокинетики, оснащенная современным оборудованием, позволяющим определять концентрацию лекарственных веществ в крови, что дало возможность проводить управляемую, максимально индивидуализированную фармакотерапию.

Закономерным этапом плодотворной работы Леонида Соломоновича на своем основном научном направлении явилась успешная защита в 1993 г. докторской диссертации на тему: «Оптимизация антибактериальной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний новорожденных». В 1994 г. ему было присвоено ученое звание профессора. Конец прошлого и начало нынешнего столетия ознаменовались в работе Л.С. Страчунского еще несколькими значимыми событиями. В 1997 г. он стал инициатором создания и первым президентом Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), целью которой явилось проведение исследовательской и образовательной деятельности в различных регионах России. Первая конференция МАКМАХ с международным участием была проведена в 1998 г. и с тех пор они организуются ежегодно. В 1999 г. при СГМА был открыт Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии (НИИАХ), и Леонид Соломонович стал совмещать работу заведующего кафедрой клинической фармакологии и директора НИИАХ. В том же году совместно НИИАХ и МАКМАХ стал выпускаться журнал «Клиническая фармакология и антимикробная химиотерапия», входящий в настоящее время в перечень ВАК. Был также создан информационный Интернет-портал «Антибиотики и антимикробная химиотерапия», удостоенный многих международных наград. В 2000 г. к обязанностям Леонида Соломоновича добавилось еще и руководство Научно-методическим центром Минздрава России по мониторингу антибиотикорезистентности, организованным на базе НИИАХ. В 2002 г. благодаря инициативе и организационным усилиям Л.С. Страчунского на базе кафедры и НИИАХ был создан первый в России Центр дистанционного образования по антимикробной терапии. Ну а 2004 г. стал для Л.С. Страчунского воистину знаменательным. Его уникальный талант ученого был по достоинству оценен, и он был избран членом-корреспондентом РАМН по специальности «антибиотики».

Л.С. Страчунский – автор более 400 публикаций, в том числе 9 монографий и руководств. Под его руководством защищено 35 кандидатских и 4 докторские диссертации. Он входил в состав Фармакологического, Формулярного и Этического комитетов при МЗ РФ, Комиссии по антибиотической политике при МЗ РФ, Оргкомитетов Конгрессов «Человек и лекарство», являлся ответственным редактором раздела по антимикробным препаратам «Формулярного руководства для врачей по использованию лекарственных средств», членом Совета Международного общества по инфекционным болезням (ISID), Исполкома Федерации Европейских обществ по химиотерапии и инфекциям (FESCI), Исполкома Азиатской Ассоциации по инфекциям мочевых путей и заболеваниям, передаваемым половым путем (AAUS), Европейского совета Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням (ESCMID), председателем Российского отделения Международного союза за разумное применение антибиотиков (APUA).

К величайшему сожалению судьба оказалась невероятно жестокой по отношению к Леониду Соломоновичу. Он трагически погиб 7 июня 2005 г., не дожив всего лишь несколько дней до официального открытия здания своего детища – НИИ антимикробной химиотерапии. Светлая память о Л.С. Страчунском навсегда сохранится в наших сердцах.

**Сотрудники кафедры клинической фармакологии
и НИИ антимикробной химиотерапии**