

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 21, №4

2022



**ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
2022, Т.22, №4**

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

Учредитель

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

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

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

ISSN 2225-6016

Журнал входит в Перечень российских рецензируемых изданий,
в которых должны быть опубликованы основные результаты
диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук,
на соискание учёной степени доктора наук.

(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 28.12.2022 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. Мильягин, 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

Евсеев А.В., Беленький А.Э., Сурменёв Д.В., Переверзев В.А., Евсева М.А., Данилов А.И., Алексашкин С.В., Степанов Д.В., Кулагин К.Н., Шалаева О.Е. Новое металлокомплексное соединение на основе никеля и его влияние на устойчивость организма к острой гипоксии

Разводовский Ю.Е., Смирнов В.Ю., Троян Э.И., Дорошенко Е.М., Переверзев В.А., Максимович Н.Е. Влияние таурина на спектр аминокислот коры больших полушарий при ишемии головного мозга

Чепелев С.Н., Висмонт Ф.И., Губкин С.В. Инфаркт-лимитирующий эффект L-лактата при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс в условиях транзиторной гиперхолестеринемии

Тиханов В.И., Шабанов П.Д. Окисление липидов микросом печени ферментативными и неферментативными механизмами перекисного окисления липидов в присутствии агонистов и антагонистов н-холинорецепторов

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Рамазанов Г.Р., Шарифов Р.А., Ахматханова Л.Х.-Б., Коригова Х.В., Магомедов Т.А., Каниболоцкий А.А., Петриков С.С. Вирус-ассоциированная некротизирующая диссеминированная острая лейкоэнцефалопатия

Дехнич Н.Н., Скрипченко К.С., Молотков А.О., Андреева О.В., Тряпышко А.А. Клинический случай: псевдомембранозный колит в пульмонологическом отделении

Пунин Д.А., Милягин В.А., Пунин А.А. Выявление групп высокого сердечно-сосудистого риска у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от показателей легочной вентиляции

Папичев Е.В., Сивордова Л.Е., Ахвердян Ю.Р., Полякова Ю.В., Хортиева С.С., Заводовский Б.В. Значение длительности приема и кумулятивной дозы глюкокортикоидов в потере минеральной плотности костной ткани у пациенток с ревматоидным артритом

Шарилова М.Б. Особенности развития кист почек у больных на фоне COVID-19

Рамазанов Р.А., Агаева К.Ф. Внутриматочный контрацептив как причина пузырно-маточного свища

Шестакова В.Н., Евсеев А.В., Богормистрова В.А., Сосин Д.В., Свобода П.Н., Удовенко А.А., Лямец Л.Л. Особенности лизоцимной активности слюны у детей подросткового возраста с эрозивной формой хронического гастродуоденита

Штыкова О.Н., Легонькова Т.И., Сарманова Л.В., Шпаковская К.С., Дубровина Ю.А., Воднева Л.М., Столярова М.В., Толстикова Е.А. Казуистика в квадрате: клинический случай мочекаменной болезни, осложненной двухсторонним «блоком почек», у ребенка 6 месяцев

CONTENTS

MEDICO-BIOLOGICAL SCIENCES

ORIGINAL ARTICLES

5 Evseev A.V., Belen'kij A.JE., Surmenjov D.V., Pereverzev V.A., Evseeva M.A., Danilov A.I., Alexashkin S.V. Stepanov D.V., Kulagin K.N., Shalaeva O.E. New nickel-based metal complex compound and its effect on the resistance of organism to acute hypoxia

14 Razvodovsky Y.E., Smirnov V.Y., Troyan E.I., Doroshenko E.M., Pereverzev V.A., Maksimovich N.Ye. The effect of taurine on the spectrum of free amino acids in the brain cortex of rats undergoing cerebral ischemia

21 Chepelev S.N., Vismont F.I., Goubkin S.V. Infarction-limiting effect of L-lactate during ischemia-reperfusion of myocardium in young and old rats under conditions of transient hypercholesterolemia

29 Tikhanov V.I., Shabanov P.D. Lipid oxidation of liver microsomes by enzymatic and non-enzymatic mechanisms of lipid peroxidation in the presence of h-cholinergic receptor agonists and antagonists

CLINICAL MEDICINE

ORIGINAL ARTICLES

35 Ramazanov G.R., Sharifov R. A., Akhmatkhanova L.KH.-B., Korigova Kh.V., Magomedov T.A., Kanibolotskiy A.A., Petrikov S.S. Virus-associated necrotizing disseminated acute leukoencephalopathy

44 Dekhnich N.N., Skripchenko K.S., Molotkov A.O., Andreeva O.V., Tryapyskko A.A. Clinical case: pseudomembranous colitis

51 Punin D.A., Milyagin V.A., Punin A.A. Identification of high cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease patients by the parameters of pulmonary ventilation

59 Papichev E.V., Sivordova L.E., Akhverdyan Yu.R., Polyakova Yu.V., Hortieva S.S., Zavadovsky B.V.. Role of the long glucocorticoids intake and cumulative dose of glucocorticoids in the loss of bone mineral density in women with rheumatoid arthritis

65 Sharipova M.B. Features of the development of renal cysts in patients against the background of COVID-19

Ramazanov R.A., Agayeva K.F. Анализ предикторов выживаемости больных хронической болезнью почек, получающих лечение гемодиализом в региональном гемодиализном центре

Shestakova V.N., Evseev A.V., Bogormistrova V.A., Sosin D.V., Svoboda P.N., Udovenko A.A., Lyamets L.L. Features of saliva lysozyme activity in adolescent children with erosive form of chronic gastroduodenitis

86 Shtykova O.N., Legonkova T.I., Sarmanova L.V., Shpakovskaya K.S., Dubrovina Yu.A., Vodneva L.M., Stolyarova M.V., Tolstikova E.A. Squared casuistry: a clinical case of kidney stone disease complicated by a bilateral "kidney block" in a 6 months child

- Литвинова А.А., Соколовская В.В., Литвинова И.А., Крикова А.В., Козлов Р.С. Анализ основных электрокардиографических паттернов у детей с COVID-19 в острый период заболевания по данным за 2021-2022 гг. 93
- Покусаева В.Н., Фофонова И.Ю., Львова П.О., Фридман Т.Ю. Искусственное прерывание беременности поздних сроков: собственный опыт в контексте эволюции метода 99
- Могилевцев В.В., Белькова А.Г., Шаршкова М.А., Лямец Л.Л. Результаты хирургического лечения катаракты и афакии с интраокулярной коррекцией у детей и подростков 107
- Шаймонов А.Х. Восстановительная хирургия последствий ожогов области подбородка, шеи и груди у женщин 115
- Новиков Д.С., Соловьев В.И., Зуй В.С. Частота стеноза пищевода-интестинального соустья в зависимости от метода его формирования при гастрэктомии 121
- Иванова А.И., Соловьев В.И., Зуй В.С. Экономический эффект хирургического этапа лечения больных колоректальным раком в смоленской области 127
- Яшин С.С., Федорина Т.А., Меликджанян М.В., Сердобольская Ю.В., Захардяев Ю.В., Душкин А.А. Гепатоцеллюлярная карцинома: обзор литературы и клинический случай 132
- Ковалев А.В., Морозова Т.Г., Лозбенев Ф.С. Диффузионно-взвешенное изображение печени и селезенки при магнитно-резонансной томографии в комплексной оценке диффузных заболеваний печени 139
- Телеш А.А., Морозова Т.Г. Обоснование выбора методов лучевой диагностики с включением ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии для пациентов с диффузными заболеваниями печени в сочетании с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (пилотные результаты) 145

ОБЗОРЫ

- Данилов А.И., Сливкин М.Д., Фоминых С.Г., Шукиль Л.В. Обзор российских рекомендаций по ведению пациентов с инфекционным эндокардитом 153
- Шпаковская К.С., Легонькова Т.И., Штыкова О.Н., Шилина Н.М. «Разложить по полочкам»: влияние гормонов грудного молока (лептина, грелина, инсулиноподобного фактора роста-1, адипонектина) на физическое развитие детей 158
- Климов Д.С., Маслова Н.Н., Малахова Ю.А., Раков А.М. Факторы, влияющие на развитие, течение и прогноз различных видов головной боли 165
- Мешков Н.А. Эпидемиология боевой патологии в вооруженных конфликтах и медицинская реабилитация участников боевых действий 176

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Попова М.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И., Шаповалова Е.М. Спектрофотометрический анализ атенолола в новой мягкой лекарственной форме «Атенолозол» 191
- Люст Е.Н., Ендальцева О.С. Разработка методики определения прегабалина методом фотометрии 198
- Селиванова Ю.А., Дьякова Н.А., Вервикина А.А., Сливкин А.И. Исследование общего минерального комплекса лекарственного растительного сырья синантропной флоры Ростовской области 205
- Бегун М.А. Исследование агрегационной способности тромбоцитов под влиянием каррагинанов красной водоросли *Chondrus armatus* 211

REVIEWS

- Danilov A.I., Slivkin M.D., Fomin S.G., Shukil L.V. Review of russian recommendations for the management of patients with infective endocarditis 153
- Shpakovskaya K.S., Legonkova T.I., Shtykova O.N., Shilina N.M. "Sort it out": the impact of breast milk hormones (leptin, ghrelin, insulin-like growth factor-1, adiponectin) on the physical development of children 158
- Klimov D.S., Maslova N.N., Malakhova Ju.A., Rakov A.M. Factors affecting the development, course and prognosis of various types of headache 165
- Meshkov N.A. Epidemiological view of combat-related injuries incurred during armed conflicts and medical rehabilitation of combatants 176

PHARMACEUTICAL SCIENCES

ORIGINAL ARTICLES

- Popova M.I., Kobleva T.A., Sichko A.I., Shapovalova E.M. Spectrophotometric analysis of atenolol in the new soft dosage form «Atenolozol» 191
- Lust E.N., Endaltseva O.S. Development of a method for the determination of pregabalin by photometry 198
- Selivanova Yu.A., Dyakova N.A., Vervikina A.A., Slivkin A.I. Investigation of the general mineral complex of medicinal plant raw materials of the synanthropic flora of the Rostov region 205
- Begun M.A. Study of the platelet aggregation under the influence of carrageenans of the red algae *Chondrus armatus* 211

- Соколова Я.В., Мирович В.М. Микроскопическое исследование пустырника уменьшенного травы (*Leonurus deminutus* V. krecz.) 217 Sokolova Ya.V., Mirovich V.M. Microscopic research of the herb *Leonurus deminutus* V. krecz.
- Лабковская М.В., Куркин В.А., Шмыгарева А.А., Саньков А.Н. Разработка методики количественного определения травы астрагала перепончатого *Astragalus membranaceus* L. 225 Labkovskaya M.V.¹, Kurkin V.A.², Shmygareva A.A.¹, Sankov A.N. Development of a method for the quantitative determination of the herb *Astragalus membranaceus* L.
- Гурьянов П.С. Характеристика аптечного сектора и деятельности аптек в королевстве Марокко 230 Guryanov P.S. Characteristics of the pharmacy sector and the activities of pharmacies in the kingdom of Morocco
- Мезенцева Е.С., Хабибова М.Р. Анализ элементов социальной ответственности бизнеса фармацевтических компаний 237 Mezentseva E.S., Khabibova M.R. Analysis of elements of social responsibility of pharmaceutical companies
- Малеева Т.Л., Новикова Н.В., Гончарова Ю.М. ПРОБЛЕМЫ Идентификации товаров, относящихся к ассортиментной группе «Минеральные воды» 244 Maleeva T.L., Novikova N.V., Goncharova Yu.M. Problems of product identification – mineral water

НЕКРОЛОГ

Некролог памяти профессора, заведующего кафедрой терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики факультета дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заслуженного врача Российской Федерации, почетного кардиолога России Милигина В.А.

NECROLOG

- 253 Obituary in memory of Professor, Head of the Department of Therapy, Ultrasound and Functional Diagnostics of the Faculty of Additional Professional Education of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Smolensk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation, Honorary Cardiologist of Russia Milyagin V.A.

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 614.275 796.015.576

3.3.3 Патологическая физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2022.4.1 EDN: LKKDLW

НОВОЕ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНОЕ СОЕДИНЕНИЕ НА ОСНОВЕ НИКЕЛЯ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА УСТОЙЧИВОСТЬ ОРГАНИЗМА К ОСТРОЙ ГИПОКСИИ**© Евсеев А.В.¹, Беленький А.Э.², Сурменёв Д.В.¹, Переверзев В.А.³, Евсеева М.А.¹, Данилов А.И.¹, Алексашкин С.В.¹, Степанов Д.В.¹, Кулагин К.Н.¹, Шалаева О.Е.¹**¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²ГАУЗ «Брянская городская больница №2», 241047, Брянск, ул. Чернышевского, 52а³Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр. Дзержинского, 83*Резюме*

Цель. Провести сопоставление антигипоксических эффектов нового металлокомплексного соединения π Q2116 на основе Ni(II) с эффектами веществ, зарекомендовавших себя в качестве антигипоксических средств – амтизолом и π Q1983.

Методика. В экспериментах использованы крысы-самцы Wistar (n=86). Состояние острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк) осуществляли путём помещения животных в прозрачные плотно закрывающиеся ёмкости объёмом 1 000 мл. Вещество π Q2116 и вещества сравнения вводили в/б в дозе 50 мг/кг за 60 мин. до ОГ+Гк. Выраженность антигипоксического эффекта веществ определяли по продолжительности жизни, содержанию в плазме крови маркёров гипоксии HIF1 α , ЭПО, показателям ПОЛ – СОД, ГПО и МДА. Биохимические показатели определяли методом ИФА. Также изучали влияние вещества π Q2116 и веществ сравнения на содержание в плазме крови названных показателей через 1 и 24 ч. после их введения в дозе 50 мг/кг. Все результаты обработаны статистически.

Результаты. Установлено, что антигипоксический эффект металлокомплексного (Ni²⁺) вещества π Q2116 в значительной степени повышает резистентность крыс к ОГ+Гк, превосходя в этом отношении эталонный аминотиоловый антигипоксик амтизол и селенсодержащее металлокомплексное (Zn²⁺) соединение π Q1983. По динамике маркёров гипоксии HIF1 α и ЭПО, влиянию на показатели ПОЛ механизмы защитного действия вещества π Q2116 и амтизола следует рассматривать как сходные. Реализация базовых механизмов антигипоксического действия изученных веществ обусловлена их способностью оказывать прогипоксическое действие, которое сохраняется после в/б введения крысам в дозе 50 мг/кг не более 24 ч.

Заключение. Полученные данные позволяют отнести вещество π Q2116 к антигипоксическим средствам близким по механизмам защитного действия антигипоксиканту амтизолу. При этом вещество π Q2116 в дозе 50 мг/кг превосходит амтизол по способности увеличивать продолжительность жизни крыс в условиях ОГ+Гк, что позволяет его расценивать как более предпочтительное соединение в спектре мероприятий по оказанию профилактической помощи при угрозе развития гипоксии замкнутого пространства.

Ключевые слова: никель, металлокомплексные соединения, антигипоксиканты, острая гипоксия с гиперкапнией, маркёры гипоксии, перекисное окисление липидов

NEW NICKEL-BASED METAL COMPLEX COMPOUND AND ITS EFFECT ON THE RESISTANCE OF ORGANISM TO ACUTE HYPOXIA**Evseev A.V.¹, Belen'kij A.JE.², Surmenjov D.V.¹, Pereverzev V.A.³, Evseeva M.A.¹, Danilov A.I.¹, Alexashkin S.V.¹, Stepanov D.V.¹, Kulagin K.N.¹, Shalaeva O.E.¹**¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia²Bryansk City Hospital N2, 52a, Chernyshevskogo St., 241047, Bryansk, Russia³Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinskogo Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus

Abstract

Objective. To compare the antihypoxic effects of the new metal complex compound π Q2116 based on Ni(II) with the effects of substances that have proven themselves as antihypoxic agents – amtizole and π Q1983.

Methods. Male Wistar rats (n=86) were used in the experiments. The state of acute hypoxia with hypercapnia (AH+Hc) was carried out by placing the animals in transparent tightly closed containers with a volume of 1,000 ml. Substance π Q2116 and reference substances were injected i.p. at a dose of 50 mg/kg over 60 min. up to AH+Hc. The severity of the antihypoxic effect of the substances was determined by lifespan, by content of hypoxia markers HIF1 α , EPO in blood plasma, by LPO indicators – SOD, GPO and MDA. Biochemical parameters were determined by ELISA. We also studied the effect of the substance π Q2116 and the reference substances on the content of these indicators in the blood plasma 1 and 24 hours after their administration at a dose of 50 mg/kg. All results were processed statistically.

Results. It has been established that the antihypoxic effect of the metal complex (Ni²⁺) substance π Q2116 significantly increases the resistance of rats to AH+Hc surpassing in this respect the reference aminothiols antihypoxant amtizole and the selenium-containing metal complex (Zn²⁺) compound π Q1983. According to the dynamics of hypoxia markers HIF1 α and EPO, the effect on LPO parameters, the mechanisms of the protective action of the substance π Q2116 and amtizole should be considered as similar. The implementation of the basic mechanisms of the antihypoxic action of the studied substances is due to their ability to have a prohypoxic effect which persists after i.p. administration to rats at a dose of 50 mg/kg for no more than 24 hours.

Conclusions. The data obtained make it possible to classify the substance π Q2116 as an antihypoxic agent similar in terms of mechanisms of protective action to the antihypoxant amtizole. At the same time, the substance π Q2116 at a dose of 50 mg/kg is superior to amtizole in terms of its ability to increase the lifespan of rats under AH+Hc conditions, which allows it to be regarded as a more preferable compound in the spectrum of preventive care measures at the risk of the development of hypoxia of an enclosed space.

Keywords: nickel, metal complexes, antihypoxants, acute hypoxia with hypercapnia, markers of hypoxia, lipid peroxidation

Введение

Успешное использование в эксперименте соединений из различных химических групп на адекватных моделях гипоксии убедило исследователей в возможности обеспечить повышение резистентности организма к остро развивающимся гипоксическим состояниям посредством их профилактического применения [11].

К наименее изученной категории веществ в плане возможности обнаружения у них антигипоксических свойств относят металлокомплексные соединения, состоящие из металлокомплексобразователя, а также из одного или нескольких биологически активных лигандов. Тем не менее, в литературных источниках уже на протяжении 20 лет обсуждается гипотеза, согласно которой металлокомплекс должны и могут оказывать антигипоксическое действие [1, 5, 10].

В последние годы установлено, что наибольшей эффективностью при формировании острой гипоксии обладают комплексные соединения на основе цинка(II). Примером может служить селенсодержащее вещество π Q1983 с замещённым 3-гидроксипиридином и диорганодихалькогенидом [10]. Имеются сведения о других металлокомплексах, также обладающих антигипоксическим эффектом, в частности на основе Fe²⁺, Cu²⁺, Ti²⁺ и др. [2, 5, 12]. Собственные предварительные исследования показали, что никель тоже способен повышать эффективность биологических лигандов в составе комплексных соединений [1].

Цель исследования – провести в эксперименте сопоставление антигипоксических эффектов нового металлокомплексного соединения π Q2116 на основе Ni(II) с эффектами веществ, уже зарекомендовавших себя в качестве антигипоксических средств – амтизолом и веществом π Q1983.

Методика

Эксперименты поставлены на 86 крысах-самцах Wistar массой 160-170 г. Состояние острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк) воспроизводили путём помещения животных в прозрачные плотно закрывающиеся ёмкости объёмом 1000,0 мл [11]. Вещество π Q2116 (n=8), вещества

сравнения – амтизол ($n=8$) и $\pi Q1983$ ($n=7$) вводили в/б в дозе 50 мг/кг, предварительно растворив в 0,5 мл физиологического раствора NaCl за 60 мин. до старта ОГ+Гк [12].

Животным контрольной (интактной) группы ($n=10$) и группы «гипоксия» ($n=8$) при тех же условиях вводили по 0,5 мл растворителя. Выраженность антигипоксического эффекта веществ устанавливали по продолжительности жизни крыс в условиях ОГ+Гк, по изменению содержания в плазме крови маркёров гипоксии HIF1 α , ЭПО, по показателям, ответственным за активность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ): ферментов антиокислительной системы – супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидаза (ГПО) и продуктов ПОЛ – малонового диальдегида (МДА). Кровь у животных забирали в момент декапитации, выполнявшейся с дачей эфирного наркоза в группах, не подвергавшихся ОГ+Гк. Биохимические показатели определяли с помощью метода иммуноферментного анализа (ИФА), используя тест-наборы ELISA (США).

Кроме того, изучали влияние нового вещества $\pi Q2116$ и веществ сравнения (амтизол, $\pi Q1983$) на содержание в плазме крови того же спектра биохимических показателей через 1 ч. после введения (вещество $\pi Q2116$, $n=8$; амтизол, $n=7$; вещество $\pi Q1983$, $n=8$) и спустя 24 ч. (вещество $\pi Q2116$, $n=7$; амтизол, $n=8$; вещество $\pi Q1983$, $n=9$) в дозе 50 мг/кг. Контролем в этой серии экспериментов служил крысы интактной группы из блока опытов с ОГ+Гк.

Все результаты обработаны статистически. Для сравнения данных был применён способ вычисления ошибки второго рода и мощности t -критерия в фармакологических выборках с использованием современных информационных технологий, находящихся в открытом доступе. В основе способа лежит принцип автоматизации операций интегрирования распределения Стьюдента а также операций интегрирования нецентрального распределения Стьюдента. Статистически значимыми признавали результаты сравнения при $p<0,05$ [7].

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты влияния вещества $Q2116$ и веществ сравнения (амтизол, $\pi Q1983$) на продолжительность жизни крыс в условиях ОГ+Гк представлены на рис. 1. Как было установлено, при развитии у животных состояния ОГ+Гк продолжительность жизни в контрольной группе составила $48,34\pm 3,25$ мин., что соответствует данным, полученным другими исследователями в близких по специфике исследованиях [11, 12].

В группе «гипоксия» металлокомплексное вещество $\pi Q2116$ на основе Ni^{2+} в условиях ОГ+Гк обеспечило результат в 1 ч. 24 мин. Расчёты показали, что продолжительность жизни животных на фоне действия вещества $\pi Q2116$ при нарастании гипоксии увеличилась на 75,0% по сравнению с контрольной группой ($84,77\pm 4,49$ мин. $p<0,01$).

Защитные эффекты аминотиолового антигипоксанта амтизола и металлокомплексного соединения $\pi Q1983$ на основе Zn^{2+} были менее впечатляющими. Так, после введения амтизола крысы в среднем прожили в условиях ОГ+Гк 1 ч. 06 мин. ($66,03\pm 3,05$ мин.), а на фоне действия вещества $\pi Q1983$ – 1 ч. 15 мин. ($75,90\pm 3,39$ мин.).

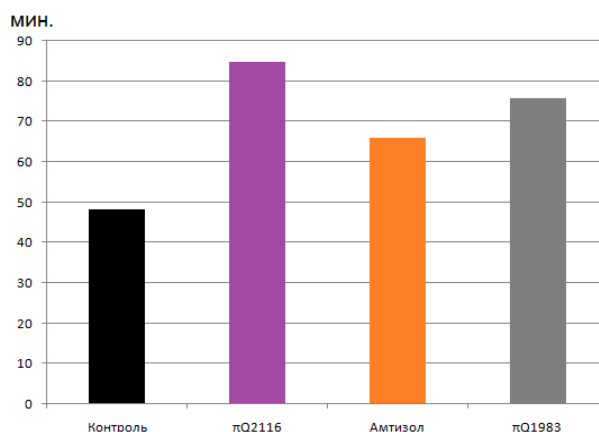


Рис. 1. Влияние металлокомплексного вещества $\pi Q2116$ на основе Ni^{2+} и веществ сравнения (амтизол, $\pi Q1983$) на продолжительность жизни крыс в условиях острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк) после в/б введения в дозе 50 мг/кг

Таким образом, амтизол в дозе 50 мг/кг повышал устойчивость животных к остро формирующемуся гипоксическому состоянию на 36,6% ($p < 0,05$), а вещество $\pi Q1983$ – на 57,0% ($p < 0,05$).

В ходе этой серии экспериментов также было подтверждено, что в ответ на формирование острой гипоксии чувствительными индикаторами состояния являются её маркёры HIF1 α и ЭПО в сочетании с конечным продуктом перекисидации липидов – МДА. При этом активность ферментов антирадикальной защиты (СОД, ГПО) изменялась незначительно.

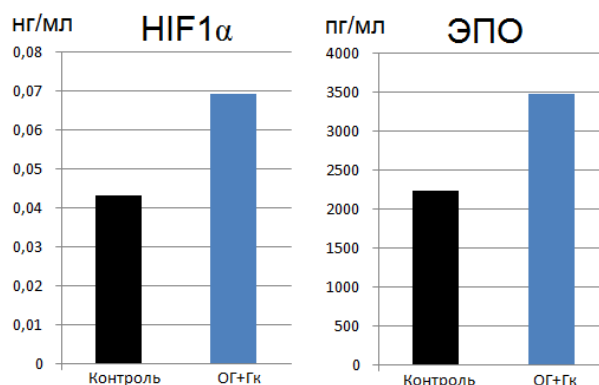


Рис. 3. Маркёры гипоксии в плазме крови животных (гипоксией индуцируемый фактор – HIF1 α , эритропоэтин – ЭПО) при развитии острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк)

В частности, маркеры гипоксии показали, что для интактных крыс (контрольная группа) уровень гипоксией индуцированного фактора (HIF1 α) в плазме крови составил $0,043 \pm 0,002$ нг/мл (рис. 2). После переживания животными состояния ОГ+Гк маркёр ожидаемо возрастал до $0,069 \pm 0,003$ нг/мл, т.е. на 60,5% ($p < 0,005$), что рассматривали как закономерную ответную реакцию организма на действие гипоксического фактора [3, 13].

Относительно эритропоэтина следует отметить, что его содержание в контрольной группе составило 2230 ± 146 пг/мл. После переживания крысами состояния ОГ+Гк показатель возрастал до 3470 ± 218 пг/мл, т.е. на 55,6% ($p < 0,005$). Обычно при формировании гипоксии увеличение содержания ЭПО увязано с ростом уровня HIF [4, 15].

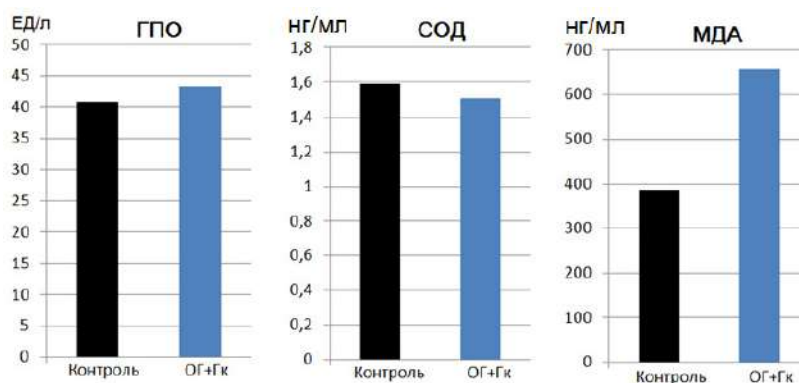


Рис. 3. Перекисное окисление липидов в плазме крови животных (глутатионпероксидаза – ГПО, супероксиддисмутаза – СОД, малоновый диальдегид – МДА) при развитии острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк)

Элементы антиокислительной системы (АОС) организма (ферменты антиоксидантной защиты ГПО и СОД) к концу гипоксического эпизода реагировали слабо, что можно объяснить инертностью протекания в организме ферментативных реакций в целом. В данной ситуации – неполных 50 мин. воздействия ОГ+Гк было явно недостаточно для возникновения статистически значимых сдвигов (рис. 3). Столь же слабые реакции со стороны АОС наблюдали в собственных исследованиях и ранее [2]. Встречаются подтверждения слабого реагирования системы и в работах

других авторов [11, 14]. В контроле активность ГПО и СОД составила $40,9 \pm 2,7$ ЕД/л и $1,59 \pm 0,04$ нг/л соответственно и, как уже было отмечено, при развитии ОГ+Гк практически не менялась.

Что касается МДА, то в соответствии с полученными данными интенсивность процессов ПОЛ в плазме крови сразу после гибели крыс от гипоксии возросла с 388 ± 21 до 656 ± 38 нг/мл, т.е. на $69,1\%$ ($p < 0,005$).

Таблица. Маркеры гипоксии (HIF1 α , ЭПО) и показатели ПОЛ (ГПО, СОД, МДА) при коррекции острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк) металлокомплексным веществом $\pi Q2116$ на основе никеля(II) и веществами сравнения (амтизол, $\pi Q1983$)

Показатель / Группа	HIF1 α (нг/мл)	ЭПО (пг/мл)	ГПО (ЕД/л)	СОД (нг/мл)	МДА (нг/мл)
Контроль (n=10)	$0,043 \pm 0,002$	2230 ± 146	$40,9 \pm 2,7$	$1,59 \pm 0,04$	388 ± 21
ОГ+Гк	$0,069 \pm 0,003^*$	$3470 \pm 218^*$	$43,3 \pm 3,2$	$1,51 \pm 0,02$	$656 \pm 46^*$
$\pi Q2116$	$0,051 \pm 0,003^{**}$	$2110 \pm 122^{**}$	$35,76 \pm 1,9^{**}$	$1,55 \pm 0,03$	$208 \pm 16^{**}$
Амтизол	$0,064 \pm 0,004$	$2505 \pm 139^{**}$	$35,33 \pm 2,0^{**}$	$1,20 \pm 0,02^{**}$	$234 \pm 15^{**}$
$\pi Q1983$	$0,070 \pm 0,005$	$1500 \pm 87^{**}$	$45,1 \pm 3,4$	$1,96 \pm 0,02^{**}$	$373 \pm 25^{**}$

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля; ** – $p < 0,05$ в сравнении ОГ+Гк (острая гипоксия с гиперкапнией); изучаемые показатели: HIF1 α – гипоксией индуцированный фактор 1 α , ЭПО – эритропоэтин, ГПО – глутатионпероксидаза, СОД – супероксиддисмутаза, МДА – малоновый диальдегид. Доза и способ введения для всех веществ – 50 мг/кг, в/б

Несмотря на то, что все изученные в ходе исследования вещества при формировании у животных состояния ОГ+Гк продемонстрировали отчётливый защитный эффект, составивший не менее 35% (амтизол) с максимальным увеличением продолжительности жизни на 75% (вещество $\pi Q2116$), изменения биохимических показателей плазмы крови имели существенные отличия в динамике, а иногда – различное направление в развитии эффектов (табл.).

Содружественный эффект веществ проявлялся в двух показателях – ЭПО и МДА. Как видно из таблицы, профилактическое в/б введение вещества $\pi Q2116$, амтизола и вещества $\pi Q1983$ сопровождалось ограничивающим влиянием на повышение содержания ЭПО в условиях ОГ+Гк. Уровень данного маркера гипоксии после введения первых двух веществ статистически значимо не был отличим от контрольной величины, а на фоне действия вещества $\pi Q1983$ даже демонстрировал статистически достоверное снижение на 32,8% ($p < 0,01$). Одновременно, в отношении другого маркера – HIF1 α , лишь одно вещество, а именно $\pi Q2116$, ограничивало его накопление в плазме, в то время как амтизол и вещество $\pi Q1983$ практически не изменяли активности фактора в условиях острой гипоксии. Однако обнаруженную «неэффективность» амтизола, также как и Zn²⁺-содержащего вещества $\pi Q1983$ не следует абсолютизировать. Собственные исследования, результаты которых были опубликованы в 2020 г. показали, что антигипоксикант амтизол реализует себя в полном объеме начиная с дозы в 100 мг/кг, в то время как доза 50 мг/кг и ранее расценивалась как не вполне достаточная для влияния на уровень HIF1 α . Отметим, что дизайн исследования предполагал применение сравнительно «мягких» доз веществ, при которых предполагалось минимизировать их возможные токсические эффекты [2, 10].

При развитии ОГ+Гк антигипоксикант амтизол на процессы ПОЛ влиял «классически». На его фоне действия наблюдали отчётливое снижение содержания в плазме крови МДА (на 64,3%, $p < 0,005$), ослабление тонуса антиокислительной системы, что проявлялось в изменении работы СОД (снижение на 20,5%, $p < 0,01$) и, в меньшей степени, снижением активности ГПО на 12,6% ($p < 0,05$). В литературных источниках, посвящённых изучению механизмов действия амтизола утверждается, что антирадикальное действие антигипоксиканта в сочетании с его способностью ограничивать накопление продуктов перекисидации во многом предопределяет защитное действие вещества [6, 9].

Наиболее близким к амтизолу по способности стабилизировать редокс-состояние внутренней среды организма оказалось вещество $\pi Q2116$, которое не менее эффективно «работало на поле» ГПО (снижение на 17,4%, $p < 0,05$), а в отношении способности ингибировать продукцию МДА даже превосходило амтизол (на 68,3%, $p < 0,005$). Тем не менее, следует подчеркнуть, что на активность СОД вещество $\pi Q2116$ существенного влияния не оказало.

Что касается вещества $\pi Q1983$, то в условиях ОГ+Гк был выявлен довольно неожиданный эффект, проявившийся в его активирующем действии на СОД (увеличение на 29,8%, $p < 0,01$). При этом вектор влияния на продукцию МДА, как ранее уже было отмечено, совпадал с направлением

действия других изученных веществ. В предыдущих работах отмечалось, что селенсодержащее металлокомплексное соединение с Zn^{2+} в качестве металла-комплексообразователя демонстрирует наилучшие показатели по эффективности при формировании острых гипоксических состояний после введения внутрь (per os) [10]. В свою очередь, при в/б введении вещества доза 50 мг/кг рассматривалась как пограничная в плане развития возможных токсических эффектов, а при введении в дозе 100 мг/кг более 50% мышей погибали в течение 60 мин.

Изучение эффектов вещества $\pi Q2116$ и веществ сравнения на группе интактных животных (не подвергавшихся воздействию ОГ+Гк) на протяжении суток после в/б введения в дозе 50 мг/кг показало, что вскоре (через 1 ч.) все изученные соединения в соответствии с динамикой маркёров гипоксии обеспечивали прогипоксический эффект (рис. 4). Из графиков видно, что на момент завершения инкубационного периода (через 1 ч. после введения) на фоне вещества $\pi Q2116$ уровень главного маркёра – HIF1 α статистически достоверно увеличивался почти в 2 раза. На фоне действия амтизола и вещества $\pi Q1983$ содержание фактора возрастало в 1,7 и 2,4 раза соответственно.

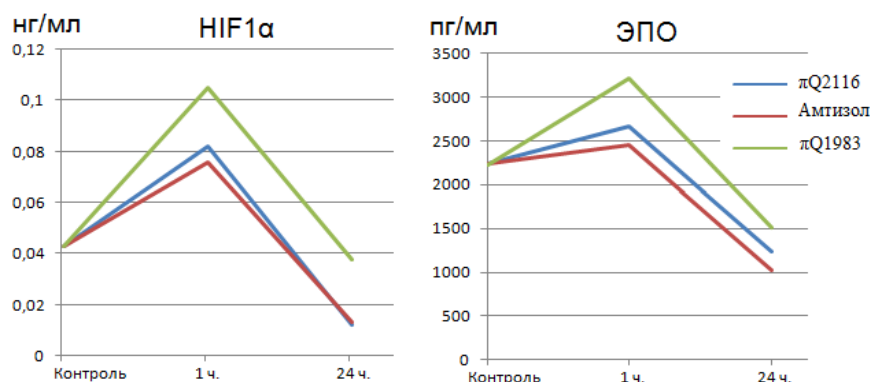


Рис. 4. Маркёры гипоксии (гипоксией индуцируемый фактор – HIF1 α , эритропоэтин – ЭПО) после в/б введения вещества $\pi Q2116$, амтизола, вещества $\pi Q1983$ в дозе 50 мг/кг

Сходные по характеру влияния, но менее выразительные были выявлены в динамике накопления в плазме ЭПО. При этом в обоих случаях «доминировало» вещество $\pi Q1983$, тогда как антигипоксикант амтизол оказывал сравнительно мягкое прогипоксическое действие. К исходу суток эффект сходил на нет, а на фоне действия вещества $\pi Q2116$ и амтизола наблюдали значительное снижение продукции маркёров гипоксии: приблизительно в 4 раза для HIF1 α и в 2 раза – для ЭПО.

Что касается процессов ПОЛ, то изученные вещества демонстрировали в тестах довольно скудные эффекты. Заслуживает внимания активирующее действие вещества $\pi Q1983$ на СОД, наблюдаемое через 1 ч. после введения, которое сохранялось в течение всего суточного интервала. Вновь был подтвержден антиоксидантный эффект амтизола, проявлявшийся в ограничении накопления конечных продуктов ПОЛ (МДА) в плазме крови, что наблюдали через 1 ч., а также спустя 24 ч. после введения [8].

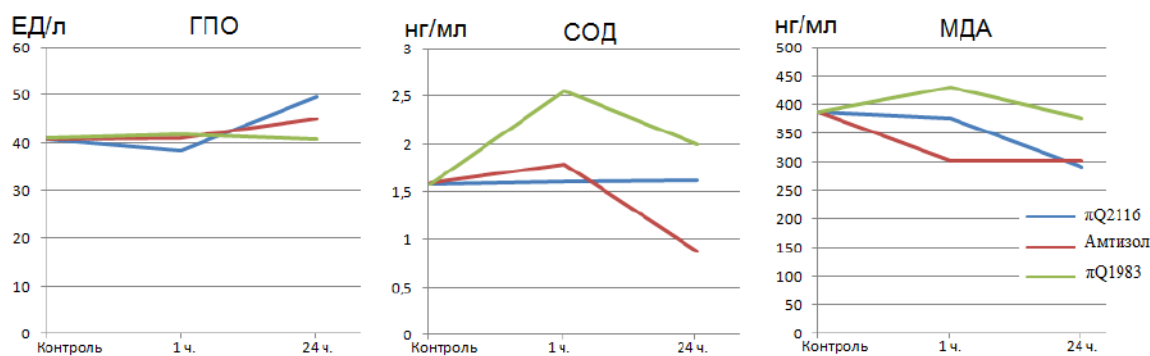


Рис. 5. Процессы перекисного окисления липидов в плазме крови животных (глутатионпероксидаза – ГПО, супероксиддисмутаза – СОД, малоновый диальдегид – МДА) после в/б введения вещества $\pi Q2116$, амтизола, вещества $\pi Q1983$ в дозе 50 мг/кг

Таким образом, полученные в ходе исследования новые сведения позволяют отнести металлокомплексное соединение $\pi Q2116$ с никелем(II) в качестве металла-комплексообразователя к средствам из категории истинных антигипоксантов. Это подтверждается однотипными механизмами защитного действия данного соединения и эталонного антигипоксанта амтизола. Следует подчеркнуть, что вещество $\pi Q2116$ после в/б введения в дозе 50 мг/кг превосходит амтизол по способности увеличивать продолжительность жизни крыс в условиях ОГ+Гк. В связи с этим, вещество $\pi Q2116$ может иметь приоритет при выборе из числа средств, используемых для оказания фармакопрофилактики в случае угрозы развития гипоксии замкнутого пространства.

Выводы

1. Антигипоксический эффект нового металлокомплексного соединения $\pi Q2116$ на основе никеля(II) заметно повышает резистентность крыс к острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк), превосходя в этом отношении эталонный антигипоксанта аминотиолового ряда амтизол и селенсодержащее металлокомплексное соединение $\pi Q1983$ с Zn^{2+} в качестве металла-комплексообразователя.
2. По динамике изменения в плазме крови маркёров гипоксии HIF1 α (гипоксией индуцированный фактор 1 α) и ЭПО (эритропоэтин), а также по влиянию на ПОЛ (глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза, малоновый диальдегид) механизмы защитного действия вещества $\pi Q2116$ и амтизола принципиальных отличий не имеют.
3. Реализация базовых механизмов антигипоксического действия изученных веществ, по-видимому, обусловлена их способностью оказывать так называемое «прогипоксическое» действие, которое сохраняется после в/б введения крысам в дозе 50 мг/кг около 24 ч.

Литература (references)

1. Евсеев А.В., Бельский А.Э., Сурменёв Д.В. и др. Комплексные соединения II-валентных металлов и перспективы протекции острой гипоксии // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2019. – Т.17, №1. – С. 53-56. [Evseev A.V., Belen'kij A.E., Surmenjov D.V. i dr. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii.* Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. – 2019. – V.17, N1. – P. 53-56. (in Russian)]
2. Евсеев А.В., Сурменёв Д.В., Бельский Э.А. и др. Влияние редокс-активных металлокомплексов на маркеры гипоксии плазмы крови // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* – 2020. – Т.19, №1. – С. 12-20. [Evseev A.V., Surmenjov D.V., Belen'kij E.A. i dr. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii.* Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2019. – V.19, N1. – P. 12-20. (in Russian)]
3. Жукова А.Г., Казицкая А.С., Сазонтова Т.Г., Михайлова Н.Н. Гипоксией индуцируемый фактор (HIF): структура, функции и генетический полиморфизм. Обзор // *Гигиена и санитария.* – 2019. – Т. 98, №7. – С. 723-728. [Zhukova A.G., Kazickaja A.S., Sazontova T.G., Mihajlova N.N. *Gigiena i sanitarija.* Gigiena and sanitation. – 2019. - V.98, N7. - P. 723-728. (in Russian)]
4. Кудряшов А.А., Ривняк М.И., Колоскова Н.Н., Рогальская Е.А. Эритропоэтин как маркёр гипоксии у больных сердечно-сосудистой недостаточностью // *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания.* – 2017. – Т.18(56). – С. 179. [Kudrjashov A.A., Rivnjak M.I., Koloskova N.N., Rogal'skaja E.A. *Bjulleten' NCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN.* Bjulleten' NCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN. Serdechno-sosudistye zabolevaniya. – 2017. – V.18(56). – С. 179. (in Russian)]
5. Лебедева С. А. Изучение антигипоксанта и актопротекторной активности комплексных соединений титана с природными антиоксидантами: Дис. ... канд. биол. наук. – Смоленск, 2003. – 131 с. [Lebedeva S. A. *Izuchenie antigipoksantnoj i aktoprotektoornoj aktivnosti kompleksnyh soedinenij titana s prirodnyimi antioksidantami (kand. dis.).* Study of antihypoxant and actoprotective activity of titanium complex compounds with natural antioxidants (Candidate Thesis). – Smolensk, 2003. – 131 p. (in Russian)]
6. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2012. – Т.10, №3. –

- C. 3-12. [Levchenkova O.C., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoj farmakologii i lekarstvennoj terapii*. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. – 2012. – V.10, N3. – P. 3-12. (in Russian)]
7. Лямец Л.Л., Евсеев А.В., Козлова Е.К., Колпакова М.А. Способ вычисления мощности t-критерия в фармакологических исследованиях // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т.18, №4. – С. 28-38. [Ljamec L.L., Evseev A.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2019. – V.18, N4. – P. 28-38. (in Russian)]
8. Новиков В.Е., Кулагин К.Н., Левченкова О.С., Понамарева Н.С. Влияние амтизола и умеренной гипоксии в режиме прекодиционирования на функцию митохондрий мозга в условиях нормоксии и ишемии головного мозга в эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2019. – Т.82, №12. – С. 3-8. [Novikov V.E., Kulagin K.N., Levchenkova O.S., Ponomareva N.S. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija*. Experimental and clinical pharmacology. – 2019. – V.82, N12. – P. 3-8. (in Russian)]
9. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т.76, №5. – С. 37-47. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija*. Experimental and clinical pharmacology. – 2013. – V.76, N5. – P. 37-47. (in Russian)]
10. Сосин Д.В., Парфёнов Э.А., Евсеев А.В., Правдивцев В.А. Селеносодержащее металлокомплексное соединение $\pi Q1983$ – перспективное средство профилактики острых гипоксических состояний // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2011. – Т.9, №1. – С. 63-68. [Evseev A.V., Pravdivcev V.A., Evseeva M.A. *Psihofarmakologija i biologicheskaja narkologija*. *Specvyпуск*. Psychopharmacology and biological narcology. Special issue. – 2007. – N7. – P. 1684. (in Russian)]
11. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н. Метаболические корректоры гипоксии / Под ред. А.Б. Белевитина. – СПб: Информ-Новигатор, 2010. – 912 с. [Shabanov P.D., Zarubina I.V., Novikov V.E., Cygan V.N. *Metabolicheskie korrektory gipoksii*. Metabolic correctors of hypoxia. – Saint-Petersburg: Inform-Novigator. – 2010. – 912 p. (in Russian)]
12. Яснецов С.А., Евсеев А.В., Парфёнов Э.А. Изучение антигипоксических эффектов медьсодержащих биологически активных веществ // Психофармакология и биологическая наркология. – 2006. – Т.6, №4. – С. 1335-1340. [Jasneceov S.A., Evseev A.V., Parfjonov Je.A. *Psihofarmakologija i biologicheskaja narkologija*. Psychopharmacology and biological narcology. – 2006. – V.6, N4. – P. 1335-1340. (in Russian)]
13. Evseev A.V., Surmenev D.V., Evseeva M.A. et al. The impact of the new metal-complex (ZnII) selenium-containing compound $\pi Q2721$ on the resistance of rats to acute hypoxic hypoxia // *Chronicles of Pharmaceutical Science*. – 2018. – V.2, N2. – P. 493-501.
14. Ahmed E., Donovan T., Yujiao L., Zhang Q. Mitochondrial targeted antioxidant in cerebral ischemia // *Journal of Neurology and Neuroscience*. – 2015. – 6(2). – P. 134-138.
15. Nandra K.K., Collino M., Rogazzo M. et al. Pharmacological preconditioning with erythropoietin attenuates the organ injury and dysfunction induced in a rat model of hemorrhagic shock // *Disease Models & Mechanisms*. – 2013. – V.6. – P. 701-709.

Информация об авторах

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

Беленький Альберт Эдуардович – заместитель главного врача ГАУЗ «Брянская городская больница №2». E-mail: belenky1967@yandex.ru

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

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

Евсеева Марина Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России.

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

Алексашкин Сергей Викторович – научный сотрудник научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: alexashkin1000@gmail.com

Степанов Дмитрий Владимирович – научный сотрудник научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: step1751@mail.ru

Кулагин Константин Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой биологической и биоорганической химии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sgm-pharm@mail.ru

Шалаева Ольга Евгеньевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: smol.olga28@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.441.577.112

3.3.3 Патологическая физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2022.4.2 EDN: LMOSCX

ВЛИЯНИЕ ТАУРИНА НА СПЕКТР АМИНОКИСЛОТ КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ПРИ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА**© Разводовский Ю.Е.¹, Смирнов В.Ю.², Троян Э.И.², Дорошенко Е.М.²,
Переверзев В.А.³, Максимович Н.Е.²**¹Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси, 230009, Республика Беларусь, Гродно, ул. Бульвар ленинского комсомола, 50²Гродненский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 230009, ул. Горького, 80³Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр. Дзержинского, 83*Резюме*

Цель. Характеристика изменений пула аминокислот и их производных коры лобной и теменной доли больших полушарий мозга крыс при введении таурина на фоне субтотальной ишемии головного мозга (СИГМ).

Методика. Эксперимент выполнен на 18 белых беспородных крысах-самках. СИГМ моделировали у 12 крыс путём перевязки обеих общих сонных артерий в течение одного часа. Таурин (в дозе 100 мг/кг массы тела) вводили внутривенно непосредственно перед перевязкой общих сонных артерий. Содержание аминокислот и их дериватов в хлорнокислых гомогенатах тканей определяли методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Результаты. СИГМ вызвала снижение в коре больших полушарий уровней глутамата, аспарагина, тирозина, триптофана, орнитина, лизина и 1-метилгистидина. Введение таурина при СИГМ повышало уровни треонина, серина, глутамина и валина, а также родственных соединений – глутатиона, фосфоэтанолamina, α-аминомасляной кислоты, снижало концентрации цитруллина, аргинина, аланина, метионина, фенилаланина, гистидина, γ-аминомасляной кислоты (ГАМК), цистатионина и этаноламина.

Заключение. Субтотальная ишемия головного мозга вызывает обеднение пула свободных аминокислот коры больших полушарий. Введение таурина частично корригирует аминокислотный дисбаланс пула свободных аминокислот коры больших полушарий, вызванный СИГМ.

Ключевые слова: аминокислоты, кора больших полушарий, субтотальная ишемия головного мозга, таурин

EFFECT OF TAURINE ON THE SPECTRUM OF FREE AMINO ACIDS IN THE BRAIN CORTEX OF RATS UNDERGOING CEREBRAL ISCHEMIA**Razvodovsky Yu.E.¹, Smirnov V.Yu.², Troyan E.I.², Doroshenko E.M.², Pereverzev V.A.³,
Maksimovich N.E.²**¹Institute biochemistry of biologically active substances Academy of science of Belarus, 50, Boulevard of Lenin's komсомol St., 230009, Grodno, Republic of Belarus²Grodno State Medical University, 80, Gorkogo St., 230009, Grodno, Republic of Belarus³Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinsky Av., 220116, Minsk, Republic of Belarus*Abstract*

Objective. Characteristics of changes in the pool of amino acids in the cortex of the frontal and parietal lobes of cerebral hemispheres of rats after administration of taurine against the background of subtotal cerebral ischemia (SCI).

Methods. The experiment was carried out on 18 white outbred female rats. SCI was simulated in 12 rats by ligation of both common carotid arteries for one hour. Taurine (at a dose of 100 mg / kg body weight) was injected intravenously just before ligation of the common carotid arteries. The content of amino acids

and their derivatives in perchloric acid homogenates of tissues was determined by reversed-phase high-performance liquid chromatography (HPLC).

Results. SCI caused a decrease in the cerebral cortex levels of glutamate, asparagine, tyrosine, tryptophan, ornithine, lysine and 1-methylhistidine. The introduction of taurine in SIGM increased the levels of threonine, serine, glutamine and valine, as well as related compounds – glutathione, phosphoethanolamine, α -aminobutyric acid, decreased the concentrations of citrulline, arginine, alanine, methionine, phenylalanine, histidine, GABA, cystathionine and ethanolamine.

Conclusions. Subtotal cerebral ischemia causes depletion of the pool of free amino acids in the cerebral hemispheres. The introduction of taurine partially corrects the amino acid imbalance of the pool of free amino acids in the cerebral hemispheres caused by SIGM.

Keywords: amino acids, biogenic amines, brain cortex, subtotal cerebral ischemia, taurine

Введение

Актуальной задачей является поиск нейропротекторных средств, улучшающих восстановление нервных клеток, поврежденных ишемией-реперфузией, среди биологически активных соединений и естественных метаболитов. Аминокислоты и их производные играют важную роль в функционировании головного мозга, участвуя в биосинтезе мембранных белков и сигнальных молекул, гормонов и регуляторных пептидов [2-4]. Поэтому развитие дисбаланса в фонде аминокислот головного мозга может стать причиной возникновения различных невро-психических расстройств [5].

Таурин является высокоактивным природным соединением, обладающим антиоксидантными, мембраностабилизирующими и адаптогенными свойствами. Таурин играет интегральную роль в процессах осморегуляции, нейропротекции и нейромодуляции [2, 5-10].

Механизм нейропротекции таурина основан на поддержании внутриклеточного гомеостаза ионов кальция через ингибирование реверсного режима $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ насоса, ингибирование L-, P/Q-, N-потенциал-зависимых кальциевых каналов, предотвращение поступления Ca^{2+} через кальциевые каналы NMDA рецепторов, ингибирование высвобождения ионов кальция из эндоплазматического ретикулума и поддержания внутримитохондриального гомеостаза кальция [63]. Таурин оказывает защитный эффект в отношении глутамат-индуцированной эксайтотоксичности посредством активации GABA_A и стрихнин-чувствительных глициновых рецепторов [11-20].

Результаты экспериментальных и клинических исследований позволяют рассматривать его как эффективное средство метаболической коррекции целого ряда патологических состояний [2, 3, 6].

Целью исследования была характеристика изменений пула свободных аминокислот и их производных коры лобной и теменной долей левого и правого полушарий мозга крыс при введении таурина на фоне СИГМ.

Методика

Эксперименты выполнены на 18 белых беспородных крысах-самках (по 6 животных в каждой группе), массой 180-220 г. Крысам опытных групп моделировали субтотальную ишемию головного мозга (СИГМ) путём перевязки обеих сонных артерий в течении одного часа. Таурин вводили внутривенно в дозе 100 мг/кг непосредственно перед перевязкой общей сонной артерии. Контрольную группу составили ложнооперированные животные, получавшие эквивалентное количество изотонического раствора NaCl. Все оперативные манипуляции проводились в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (60 мг/кг). После извлечения головного мозга осуществляли изъятие фрагментов лобной доли больших полушарий (кора с подлежащим белым веществом) на стороне перевязки с его последующим замораживанием в жидком азоте.

Подготовка пробы для исследования включала гомогенизацию в 10-ти кратном объеме 0,2M хлорной кислоты, центрифугирование в течение 15 мин при 13 000 g и 4°C с последующим отбором супернатанта. Спектр определяемых соединений включал аминокислоты и их производные, фосфоэтаноламин (PEA) и этаноламин (EA). Анализ проводился на хроматографе

Agilent 1100 методом обращенно-фазной жидкостной хроматографии [1]. В работе использовались реактивы квалификации не ниже хч.

Статистическую обработку данных проводили в программе R. В случае выполнения условий применимости применялся параметрический дисперсионный анализ с поправкой Тьюки на множественность сравнений. В случае нарушения этих условий применялся непараметрический дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса с поправкой Бенъямини-Хохберга на множественность сравнений. Также в работе использовались результаты линейного дискриминантного анализа.

Результаты исследования и их обсуждение

Субтотальная ишемия головного мозга вызвала снижение в коре головного мозга крыс уровней глутамата, тирозина, триптофана, орнитина, лизина и 1-метилгистидина (табл. 1). Следствием этих изменений являлось обеднение суммарного пула свободных аминокислот коры головного мозга (табл. 2). Анализ изменений других интегральных показателей аминокислотного пула свидетельствует о снижении суммарного содержания гликогенных, нейротрансмиттерных и возбуждающих аминокислот. Обеднение пула ароматических аминокислот (ААК) на фоне стабильного уровня АРУЦ обусловило повышение соотношения АРУЦ/ААК (табл. 2).

Таблица 1. Концентрация свободных аминокислот и родственных соединений в коре больших полушарий крыс при введении таурина на фоне субтотальной ишемии ГМ, нмоль/г

Аминокислоты	Контроль	СИГМ	СИГМ + таурин	P	Динамика
Asp	5048±284	4932±166	5326±160	0,406	--
Glu	13333±340	11392±275*	13800±369†	<0,001	↓-
Asn	206±9,41	182±4,59	198±7,39	0,067	--
Ser	1222±26,7	1249±17,7	1485±24*†	<0,001	-↑
αAAA	46,6±1,65	41,8±1,39	36,9±3,43*	0,019	↓
Gln	6606±221	6281±248	7773±228*†	<0,001	-↑
His	156±8,47	152±4,6	116±3,71*†	<0,001	↓
3-MHis	60±3,64	56,4±3,46	58±2,74	0,743	--
Gly	1436±55,4	1337±49,3	1377±52,5	0,412	--
PEA	2080±94,6	2158±103	2566±121*†	0,004	-↑
Thr	763±21,1	747±15,5	953±37,1*†	<0,001	-↑
1-MHis	20,9±1,86	16,2±0,945*	12,9±0,719*	<0,001	↓↓
Ctr	35,1±1,97	32,5±1,76	26,3±1,38*†	0,002	↓
Arg	180±6,33	165±4,48	123±3,15*†	<0,001	↓
Ala	1937±113	1818±81,9	1287±71,1*†	<0,001	↓
Tau	8823±264	8680±224	9333±249	0,153	--
GABA	4017±195	3491±180	2340±139*†	<0,001	↓
Tyr	117±9,52	76±2,49*	63,9±2,31*	<0,001	↓↓
αABA	10,6±1	10,4±0,802	17,1±1,24*†	<0,001	-↑
EA	1550±79,6	1775±96,7	1052±65,6*†	<0,001	↓
Val	154±4,58	154±5,59	179±6,53*†	0,003	-↑
Met	98,4±5,55	97,9±3,35	75,3±3,01*†	<0,001	↓
Ctn	70,3±4,82	80,1±5,25	101±7,26*†	0,002	-↑
Trp	75,1±2,87	62,3±1,77*	63,2±2,28*	<0,001	↓↓
Phe	134±4,96	126±3,11	116±3,48*	0,007	↓
Ile	91,4±4,41	88,2±4,2	92,7±3,92	0,734	--
Leu	164±10,1	168±8,43	173±5,08	0,745	--
Orn	33,4±3,3	22,8±1,4*	14,9±0,888*†	<0,001	↓↓
Lys	443±10,5	393±12*	453±8,69†	<0,001	↓-

Примечание: p<0,05 при сравнении с группами: * – контроль; † – СИГМ

Введение таурина при СИГМ не вызвало повышения его уровня в коре больших полушарий головного мозга. Тем не менее, его введение оказывало влияние на уровни свободных аминокислот и их производных в этом отделе головного мозга (табл. 1). Так, повышались уровни треонина, серина, глутамин и валина, а также родственных соединений – глутатиона, фосфоэтанолamina, α -аминомасляной кислоты, снижались концентрации цитруллина, аргинина, аланина, метионина, фенилаланина, гистидина, ГАМК, цистатионина и этаноламина. Введение таурина предотвращало снижение уровней глутамата и лизина при СИГМ. В то же время, таурин не оказывал влияния на уровни тирозина, триптофана и 1-метилгистидина – аминокислот, содержание которых снижалось при СИГМ.

Таблица 2. Интегральные показатели аминокислотного фонда коры больших полушарий крыс (нмоль/г) и их соотношения при СИГМ

Аминокислоты	Контроль	СИГМ	СИГМ + таурин	P	Динамика
ААК	326±16,6	265±6,01*	243±7,55*	<0,001	↓↓
АРУЦ	409±17,7	410±16,7	444±14,3	0,226	--
Заменимые	29905±592	27269±535*	31309±581†	<0,001	↓-
Незаменимые	2078±55,4	1989±40,6	2221±54,6†	0,007	-↑
Гликогенные	31139±611	28509±549*	32692±603†	<0,001	↓-
Кетогенные	606±16,8	560±16	626±10,2†	0,008	-↑
Нейротрансмиттерные	32656±644	29832±538*	32175±696†	0,005	↓-
Возбуждающие	18380±367	16325±338*	19125±413†	<0,001	↓-
Тормозные	14276±421	13508±356	13049±345	0,074	--
АРУЦ/ААК	1,29±0,0617	1,55±0,0529*	1,86±0,073*†	<0,001	↑↑
Заменимые/Незаменимые	14,5±0,307	13,7±0,219	14,2±0,326	0,186	--
Гликогенные/Кетогенные	51,9±1,37	51,4±1,2	52,5±1,15	0,825	--
Возбуждающие/Тормозные	1,3±0,0397	1,22±0,0343	1,48±0,0308*†	<0,001	-↑
Суммарный пул АК	45142±931	41729±740*	45468±850†	0,004	↓-

Примечание: p<0,05 при сравнении с группами: * – контроль; † – СИГМ

Снижение уровня аланина скорее всего обусловлено активацией гликолиза. Рост уровней серина и фосфоэтанолamina, а также нормализация уровня глутамата, вероятно связано с нарушением гомеостаза пула таурина в коре головного мозга, т.к. между их уровнями (как в норме, так и при ишемии и введении таурина) сохраняется сильная положительная корреляционная связь (табл. 3). Нормализация уровня лизина может быть обусловлена торможением его катаболизма, о чём свидетельствует снижение уровня его продукта, α -аминоадипиновой кислоты, а также ослабление корреляции последней с глутаматом. Как известно, катаболизм лизина необходим для функционирования мозга: глутамат, треть которого в мозге синтезируется из лизина, регулирует нервную передачу [13]. Повышение уровня глутамата до контрольных значений с одновременным снижением его продукции из лизина может объясняться другими путями его пополнения (например, за счёт активации трансминазной реакции цистеинсульфинат-глутамат).

Анализ интегральных показателей АК пула показывает нормализацию на фоне при введении таурина на фоне СИГМ суммарного содержания гликогенных, нейротрансмиттерных, возбуждающих аминокислот, а также суммарного пула аминокислот. В целом, введение таурина сдвигает баланс возбуждающих и тормозных аминокислот-трансммиттеров в сторону первых.

Таблица 3. Результаты дискриминантного анализа аминокислотного фонда

Аминокислоты	Контроль	СИГМ	СИГМ + Tau
α -AAA - Glu	0,68*	0,663*	0,416
Ser - Glu	0,724*	0,761*	0,859*
PEA - Glu	0,867*	0,768*	0,781*
PEA - Ser	0,68*	0,707*	0,728*
PEA - Gly	0,762*	0,855*	0,809*

Примечание: p<0,05 при сравнении с группами: * – контроль; † – СИГМ

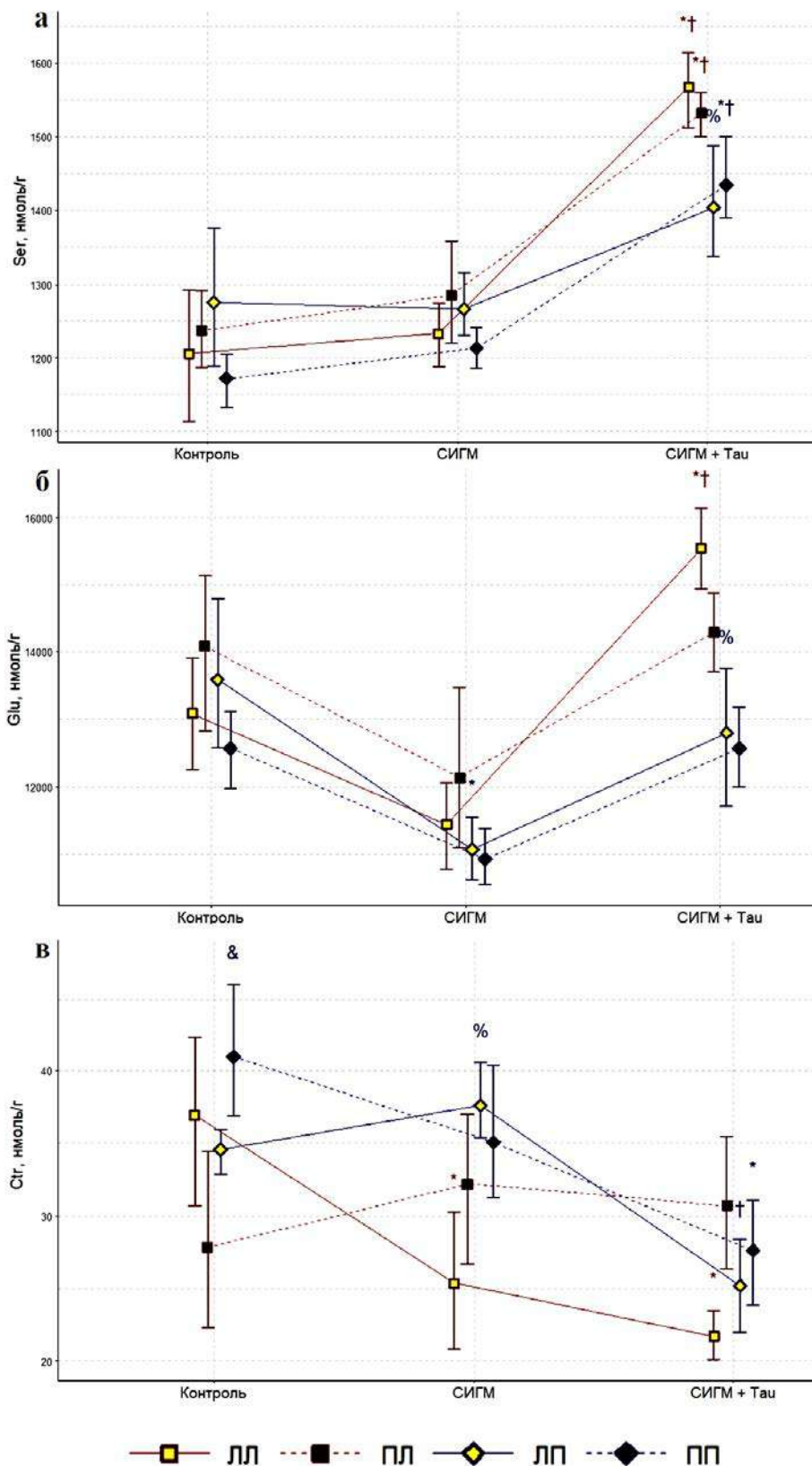


Рис. 1. Влияние СИГМ и введения таурина на его фоне на уровни серина (а), глутамата (б) и цитрулина (в) в различных зонах коры ГМ. $p < 0,05$ при сравнении с группами: * – контроль; † – СИГМ; & – левая-правая зона; % – париетальная-лобная зона

Существенной ассиметрии в содержании свободных аминокислот в различных зонах коры не наблюдалось как в контрольной группе, так и в группе с СИГМ. Исключением являлся цитруллин, имевший различную концентрацию в правой и левой доле париетальной зоны коры головного мозга в контроле, а также в правой и левой доле лобной зоны коры при СИГМ (рис. 1-в). Введение таурина не сопровождалось ассиметрией содержания свободных аминокислот и их производных в различных зонах коры, за исключением серина и глутамата, имевших небольшое различие концентраций в правой и левой доле лобной зоны коры больших полушарий (рис. 1-а, б). Подтверждает ассиметрию уровней этих соединений в различных зонах коры больших полушарий и дискриминантный анализ. В табл. 4 приведены наиболее значимые показатели в дискриминации аминокислотного фонда зон коры больших полушарий в контроле, при СИГМ и при введении на её фоне таурина.

Таблица 4. Результаты дискриминантного анализа аминокислотного фонда различных зон коры головного мозга в контроле и при ишемии

АК	Лямбда Уилкса	Частная Лямбда Уилкса	хи-квадрат	F-искл	p
контроль					
Сtr	0,874	0,572	2,15	3,737	0,0346
Tau	0,693	0,722	5,875	1,924	0,169
СИГМ					
Сtr	0,922	0,5385	1,29	4,284	0,0226
GABA	0,646	0,7688	6,99	1,504	0,254
СИГМ + таурин					
Glu	0,3391	0,4682	16,76	5,30	0,012
Lys	0,3389	0,4686	16,77	5,29	0,012
Gln	0,2962	0,5361	18,86	4,039	0,0291

Выводы

1. Субтотальная ишемия головного мозга вызывает обеднение пула свободных аминокислот коры больших полушарий, в том числе, снижаются уровни глутамата, орнитина, лизина и ААК.
2. Введение таурина при СИГМ повышает уровни треонина, серина, глутамина, валина, снижает концентрации цитруллина, аргинина, аланина, метионина, фенилаланина, гистидина, ГАМК и этаноламина, предотвращает снижение уровней глутамата и лизина, но не нормализует концентрации ароматических аминокислот.
3. Существенной ассиметрии структуры пула свободных аминокислот в различных зонах коры больших полушарий при СИГМ и введении таурина на её фоне не выявлено.

Литература (references)

1. Барковский Е.В., Бокуть С.Б., Бородинский А.Н. и др. Современные проблемы биохимии. Методы исследований. – Минск: Высшая школа, 2013. – 491 с. [Barkovskiy E.V., Bokun S., Borodinskiy A.N., i dr. *Sovremennye problemy biochimii. Metody issledovania. The contemporary problems of biochemistry. Methods of investigation.* – Minsk: Highest school, 2013. – 491 p. (in Russian)]
2. Нефедов Л.И. Биологическая роль таурина. Вести АН Беларуси. – 1992. – № 3-4. – С. 99-106. [Nefjodov L.I. *Vesti AN Belarusi. Proceedings of Academy of Science of Belarus.* – 1992. – N3-4. – P. 99-106. (in Russian)]
3. Разводовский Ю.Е., Троян Э.И., Дорошенко Е.М. и др. Содержание аминокислот и их производных в коре головного мозга крыс при его частичной ишемии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т.18, №1. – С. 5-9. [Razvodovskiy Y.E., Troyan E.I., Doroshenko Ye.M. i dr. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoy medicinscoy academii. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy.* – 2019. – V.18, N1. – P. 5-9. (in Russian)]
4. Смирнов В.Ю., Разводовский Ю.Е., Дорошенко Е.М., Островский С.Ю. Влияние композиции аминокислот с разветвленной углеводородной цепью, триптофана и таурина на обмен аминокислот в экспериментальных моделях алкоголизма // Украинский биохимический журнал. – 2003. – Т.75, №4. – С. 101-107. [Smirnov V.Y., Razvodovskiy Y.E., Doroshenko E.M., Ostrovskiy S.Y. *Ukrainskiy biochimitzeskiy zurnal. Ukrainal biochemical journal.* – 2003. – V.75, N4. – P. 101-107. (in Russian)]

5. Butcher S.P., Bullock R., Graham D.I., McCulloch J. Correlation between amino acid release and neuropathologic outcome in rat brain following middle cerebral artery occlusion // *Stroke*. – 1990. – N21. – P. 1727-1733.
6. Harada H. Oral taurine supplementation prevents the development of ethanol-induced hypertension in rat // *Hypertension Research*. – 2000. – V.23, N3. – P. 277-284.
7. Huxtable R.J. Taurine in the central nervous system and the mammalian actions of taurine // *Progress in Neurobiology*. – 1989. – N 32. – P. 471-533.
8. Kang Y.S. Taurine transport mechanism through the blood-brain barrier in spontaneously hypertensive rats // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2000. – V.483. – P. 321-324.
9. Kingston R., Kelly C.J., Murray P. The therapeutic role of taurine in ischaemia-reperfusion injury // *Current Pharmaceutical Design*. – 2004. – N10. – P. 2401-2410.
10. Menzie J., Pan C., Prentice H., Wu J.Y. Taurine and central nervous system disorders // *Amino Acids*. – 2012. – V.46, N1. – P. 31-46.
11. Menzie J., Prentice H., Wu J.E. Neuroprotective mechanisms of taurine against ischemic stroke // *Brain Science*. – 2013. – N3. – P. 877-907.
12. Pan C., Prentice H., Price A.L., Wu J.Y. Beneficial effect of taurine on hypoxia- and glutamate-induced endoplasmic reticulum stress pathways in primary neuronal culture // *Amino Acids*. – 2012. – N43. – P. 845-855.
13. Papes F. The essential amino acid lysine acts as precursor of glutamate in the mammalian central nervous system // *FEBS Letters*. – 2001. – V.488, N1-2. – P. 34-38.
14. Saransaari P., Oja S.S. Modulation of taurine release in ischemia by glutamate receptors in mouse brain stem slices // *Amino Acids*. – 2010. – N 38. – P. 739-746.
15. Saransaari, P., Oja S.S. Taurine and neural cell damage // *Amino Acids*. – 2000. – V.19. – P. 509-526.
16. Sun M., Gu Y., Zhao Y., Xu C. Protective functions of taurine against experimental stroke through depressing mitochondria-mediated cell death in rats // *Amino Acids*. – 2011. – N40. – P. 1419-1429
17. Sun M., Xu C. Neuroprotective mechanism of taurine due to up-regulating calpastatin and down-regulating calpain and caspase-3 during focal cerebral ischemia // *Cellular and Molecular Neurobiology*. – 2008. – N28. – P. 593-611.
18. Wang G.H., Jiang Z-L., Fan X.J et al. Neuroprotective effect of taurine against focal cerebral ischemia in rats possibly mediated by activation of both GABAA and glycine receptors // *Neuropharmacology*. – 2007. – N52. – P. 1199-1209.
19. Wu J.Y., Prentice H. Role of taurine in the central nervous system // *Journal of Biomedical Science*. – 2010. – N17. – P1.
20. Wu J.Y., Wu H., Jin Y. et al. Mechanism of neuroprotective function of taurine // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2009. – V.643. – P. 169-179.

Информация об авторах

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

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

Троян Элина Ивановна – кандидат биологических наук, доцент кафедры патологической физиологии им. Д.А. Маслакова, УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь.

Дорошенко Евгений Михайлович – кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь.

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

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.127-005-085-092.9:616.153

3.3.3 Патологическая физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2022.4.3 EDN: MDQAQS

ИНФАРКТ-ЛИМИТИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ L-ЛАКТАТА ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ МИОКАРДА У МОЛОДЫХ И СТАРЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ ТРАНЗИТОРНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ© Чепелев С.Н.¹, Висмонт Ф.И.¹, Губкин С.В.²¹Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр. Дзержинского, 83²Институт физиологии НАН Беларуси, Республика Беларусь, 220072, Минск, ул. Академическая, 28*Резюме*

Цель. Выяснить инфаркт-лимитирующий эффект посткондиционирования (ПостК) с помощью L-лактата при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс в условиях транзиторной гиперхолестеринемии (ГХЕ).

Методика. Исследование проведено на 96 наркотизированных белых крысах-самцах. Животные были разделены на 8 групп: Контроль_{молод} и Контроль_{стар} – молодые/старые крысы, которым осуществлялась 30 минутная ишемия миокарда с последующей 120 минутной реперфузией; Лактат_{молод} и Лактат_{стар} – молодые/старые крысы, которым через 25 мин от начала реперфузии осуществлялось ПостК с помощью L-лактата в дозе 10 мг/кг; ОМ+Лактат_{молод} и ОМ+Лактат_{стар} – молодые/старые крысы, которым интрагастрально вводили оливковое масло (ОМ) в дозе 10 мл/кг 1 раз в сутки в течение 10 дней; ГХЕ+Лактат_{молод} и ГХЕ+Лактат_{стар} – молодые/старые крысы с транзиторной ГХЕ, которым интрагастрально вводили 10% раствор холестерина на ОМ в дозе 10 мл/кг 1 раз в сутки в течение 10 дней. После реперфузии сердце извлекали и с помощью компьютерной планиметрии изучали размеры зоны риска/зоны некроза в миокарде левого желудочка.

Результаты. Размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка у животных в исследуемых группах были следующими: Контроль_{молод} составил 45±4%, Контроль_{стар} – 47±5%, Лактат_{молод} – 33±3% ($p<0,05$), Лактат_{стар} – 35±4% ($p<0,05$), ОМ+Лактат_{молод} – 35±3% ($p<0,05$), ОМ+Лактат_{стар} – 37±5% ($p<0,05$), ГХЕ+Лактат_{молод} – 42±5%, ГХЕ+Лактат_{стар} – 44±4%.

Заключение. Выявлено, что ПостК с помощью L-лактата в дозе 10 мг/кг, осуществляемое через 25 минут после начала реперфузии, приводит к уменьшению размера зоны инфаркта у молодых и старых крыс. В тоже время ПостК с помощью L-лактата не влияет на соотношение зона инфаркта/зона риска у молодых и старых крыс с транзиторной ГХЕ.

Ключевые слова: кардиопротекция; инфаркт-лимитирующий эффект; зона некроза; зона риска; L-лактат; транзиторная гиперхолестеринемия

INFARCTION-LIMITING EFFECT OF L-LACTATE DURING ISCHEMIA-REPERFUSION OF MYOCARDIUM IN YOUNG AND OLD RATS UNDER CONDITIONS OF TRANSIENT HYPERCHOLESTEROLEMIAChepelev S.N.¹, Vismont F.I.¹, Goubkin S.V.²¹Belarusian State Medical University, Republic of Belarus, 220116, Minsk, Dzerzhinsky Ave., 83²Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Republic of Belarus, 220072, Minsk, st. Academic, 28*Abstract*

Objective. To elucidate the infarct-limiting effect of postconditioning (PostC) with L-lactate in ischemia-reperfusion of myocardium in young and old rats under conditions of transient hypercholesterolemia (HCE).

Methods. The study was carried out on 96 anesthetized male white rats. Animals were divided into 8 groups: Control_{young} and Control_{old} – young/old rats that underwent 30 min myocardial ischemia followed by 120 min reperfusion; Lactate_{young} and Lactate_{old} – young/old rats, which after 25 min from the start of reperfusion, received PostC with L-lactate at a dose of 10 mg/kg; OO+Lactate_{young} and OO+Lactate_{old} –

young/old rats that were intragastrically injected with olive oil (OO) at a dose of 10 ml/kg once a day for 10 days; HCE+Lactate_{young} and HCE+Lactate_{old} – young/old rats with transient HCE, which were intragastrically injected with a 10% solution of cholesterol per OO at a dose of 10 ml/kg once a day for 10 days. After reperfusion, the heart was removed and the size of the area at risk/necrosis area in the myocardium of the left ventricle was studied using computer planimetry.

Results. The size of the zone of necrosis in the myocardium of the left ventricle in animals in the studied groups was as follows: Control_{young} was 45±4%, Control_{old} – 47±5%, Lactate_{young} – 33±3% ($p<0.05$), Lactate_{old} – 35±4% ($p<0.05$), OO+Lactate_{young} – 35±3% ($p<0.05$), OO+Lactate_{old} – 37±5% ($p<0.05$), HCE+Lactate_{young} – 42±5%, HCE+Lactate_{old} – 44±4%.

Conclusion. It was revealed that PostC with L-lactate at a dose of 10 mg/kg, carried out 25 minutes after the start of reperfusion, leads to a decrease in infarct size in young and old rats. At the same time, PostC with L-lactate does not affect the ratio of infarction zone/risk zone in young and old rats with transient HCE.

Key words: cardioprotection; infarction-limiting effect; necrosis area; area at risk; L-lactate; transient hypercholesterolemia

Введение

Поиск новых эффективных методов предотвращения или уменьшения реперфузионного повреждения миокарда и выяснение механизмов регуляции толерантности сердца к патогенному действию реперфузии является актуальной задачей экспериментальной и клинической медицины [1, 2].

L-лактат оказывает сосудорасширяющее действие на коронарные сосуды за счет выделения эндотелием сосудов монооксида азота (NO) [10], а также способен ингибировать перекисное окисление липидов и свободнорадикальные процессы [8], выраженность которых при реперфузии возрастает, и может использоваться тканями, особенно миокардом, после гипоксии в большей степени, чем глюкоза [3], следовательно, были основания полагать, что повышенный уровень L-лактата в крови (гиперлактатемия) может способствовать уменьшению ишемического и реперфузионного повреждения миокарда. Так, нами было показано, что ишемия/реперфузия задних конечностей крыс, которая осуществляется при дистантном ишемическом посткондиционировании миокарда, приводит к увеличению в крови уровня L-лактата и повышению толерантности сердца к реперфузионному повреждению [4].

В клинической практике необходимость защиты миокарда от повреждения, вызванного ишемией и реперфузией, чаще всего необходима пациентам с различными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, к числу которых относятся пожилой возраст, гиперхолестеринемия (ГХЕ), а также их сочетание.

Цель исследования – экспериментально проверить кардиопротекторную эффективность ПостК с помощью L-лактата при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс в условиях транзиторной ГХЕ.

Методика

Исследование проведено на 96 наркотизированных нелинейных белых крысах-самцах, разделенных на две возрастные группы: 48 молодых (молод) крыс массой 200–220 г в возрасте 4±1 мес. и 48 старых (стар) крыс массой 400–450 г в возрасте 24±1 мес. С целью изучения инфаркт-лимитирующей эффективности ПостК с помощью L-лактата при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс с и без транзиторной ГХЕ были использованы экспериментальные группы, представленные в табл. 1.

Эксперименты проводились в соответствии с этическими нормами обращения с лабораторными животными, а также руководствуясь требованиями директив Европарламента и Совета Европейского союза (2010/63/EU), регулирующих использование животных в научных целях.

Животные содержались в условиях вивария Белорусского государственного медицинского университета в соответствии с нормативами индивидуального размещения.

Таблица 1. Характеристика экспериментальных групп для изучения посткондиционирования с помощью L-лактата у молодых и старых крыс с и без транзиторной ГХЕ

№ п/п	Название группы, количество животных	Характеристика экспериментальной группы животных
1	Контроль _{молод} (n = 12)	Группа молодых крыс, у которых моделировалась ишемия (30 минут) и последующая реперфузия (120 минут) миокарда
2	Контроль _{стар} (n = 12)	Группа старых крыс, у которых моделировалась ишемия (30 минут) и последующая реперфузия (120 минут) миокарда
3	Лактат _{молод} (n = 12)	Группа молодых крыс, у которых моделировалась ишемия (30 минут) миокарда с последующей реперфузией (120 минут), а также на 25-й минуте реперфузии выполнялось введение в левую общую яремную вену L-лактата в дозе 10 мг/кг
4	Лактат _{стар} (n = 12)	Группа старых крыс, у которых моделировалась ишемия (30 минут) миокарда с последующей реперфузией (120 минут), а также на 25-й минуте реперфузии выполнялось введение в левую общую яремную вену L-лактата в дозе 10 мг/кг
5	ОМ+Лактат _{молод} (n = 12)	Группа молодых крыс, которым на протяжении 10 дней 1 раз в сутки интрагастрально с помощью зонда вводили оливковое масло (ОМ) в дозе 10 мл/кг с последующей ишемией-реперфузией миокарда, а через 25 мин от начала реперфузии – L-лактат в дозе 10 мг/кг в левую общую яремную вену
6	ОМ+Лактат _{стар} (n = 12)	Группа старых крыс, которым на протяжении 10 дней 1 раз в сутки интрагастрально с помощью зонда вводили оливковое масло (ОМ) в дозе 5 мл/кг с последующей ишемией-реперфузией миокарда, а через 25 мин от начала реперфузии – L-лактат в дозе 10 мг/кг в левую общую яремную вену
7	ГХЕ+Лактат _{молод} (n = 12)	Группа молодых крыс, которым на протяжении 10 дней 1 раз в сутки интрагастрально с помощью зонда вводили 10% раствор холестерина (Sigma-Aldrich, США) на ОМ в дозе 10 мл/кг с последующей ишемией-реперфузией миокарда, а через 25 мин от начала реперфузии – L-лактат в дозе 10 мг/кг в левую общую яремную вену
8	ГХЕ+Лактат _{стар} (n = 12)	Группа старых крыс, которым на протяжении 10 дней 1 раз в сутки интрагастрально с помощью зонда вводили 20%-ный раствор холестерина (Sigma-Aldrich, США) на ОМ в дозе 5 мл/кг с последующей ишемией-реперфузией миокарда, а через 25 мин от начала реперфузии – L-лактат в дозе 10 мг/кг в левую общую яремную вену

Для наркотизации животных применяли тиопентал натрия в дозе 50 мг/кг внутривенно с последующей внутривенной инфузией в левую общую яремную вену поддерживающей дозы 10 мг/кг/час с помощью инъекционного насоса В. Braun (Германия). Адекватность выполненной общей анестезии оценивалась по отсутствию рефлекторного отдергивания задней конечности животного на укол. Крыс переводили на искусственное дыхание атмосферным воздухом через трахеостому при помощи аппарата искусственной вентиляции легких Harvard Rodent Ventilator (model 683) (Harvard, США) с частотой дыхания 56-60 в минуту. В ходе экспериментов непрерывно регистрировались ЭКГ во II стандартном отведении и системное АД, полученные при этом данные обрабатывались с помощью компьютерной программы Spike 4 (Великобритания).

С целью моделирования острой коронароокклюзии у наркотизированных животных вскрывали грудную клетку в IV межреберном промежутке слева. После периода 15-минутной стабилизации гемодинамики крысам всех экспериментальных групп выполняли 30-минутную окклюзию передней нисходящей ветви левой коронарной артерии (ЛКА) путем механического ее пережатия при помощи лигатуры. Реперфузия миокарда составляла 120 минут.

Для подтверждения транзиторной ГХЕ у животных с помощью анализатора A25 Random Access Analyzer (BioSystems S.A., Испания) определяли содержание триглицеридов (ТГ) и общего холестерина (ОХ) в сыворотке крови через 24 ч после последнего введения холестерина либо ОМ.

В ходе эксперимента регистрировали ЭКГ во II стандартном отведении. На протяжении эксперимента у животных изучались следующие показатели гемодинамики: среднее артериальное давление (АД_{ср}) (мм рт. ст.) и частота сердечных сокращений (ЧСС) (уд/мин). АД_{ср} рассчитывали как АД диастолическое + 1/3(АД систолическое – АД диастолическое). Показатели гемодинамики регистрировались непрерывно в течение эксперимента и оценивались в конце 15-минутной стабилизации гемодинамики после вскрытия грудной клетки, в начале 30-минутной окклюзии ЛКА, в начале реперфузии миокарда, а также каждые 30 минут в течение периода реперфузии.

Зону риска выявляли с помощью внутривенного введения 0,5 мл 5% раствора Эванса синего (Sigma-Aldrich, США). Для идентификации зоны некроза срезы сердца помещали в 1%-й раствор 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида на 15 мин при температуре 37,0°C и 24 часа инкубировали в

10% растворе формалина, после чего сканировали повторно с обеих сторон. Жизнеспособный миокард окрашивался в кирпично-красный цвет, а некротизированная ткань была бледно-желтой. При помощи компьютерной планиметрии и взвешивания срезов миокарда левого желудочка определяли соотношение зоны инфаркта и зоны риска.

Для оценки антиаритмической эффективности подсчитывалась общая длительность нарушений сердечного ритма во время острой ишемии миокарда и последующей реперфузии.

Изучение кардиопротекторной эффективности L-лактата при ишемии-реперфузии миокарда проводилось у животных, которым через 25 мин от начала реперфузии вводили в левую общую яремную вену 0,5 мл 40 мМоль нейтрализованного раствора L-(+)-молочной кислоты (Sigma-Aldrich, США), т. е. в дозе 10 мг/кг. Для изготовления нейтрализованного L-лактата молочную кислоту растворяли в 0,9 %-ном растворе NaCl с последующим доведением pH до 7,4 с помощью NaOH.

Доза L-лактата (10 мг/кг) была выбрана нами с целью обеспечить уровень L-лактата в крови близкий к тому, что имел место после 15-минутного наложения зажимов на обеих бедренных артериях, что имеет место во время дистантного ишемического посткондиционирования [4].

Полученные в исследовании результаты анализировались с использованием стандартных пакетов статистических программ Statistica 13.3 и GraphPad Prism 9. В работе использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с использованием тестов множественных сравнений Данна и Бонферрони, при этом результаты представлялись в виде: среднее±стандартная ошибка среднего ($M \pm SEM$). Для оценки статистической значимости различий данных в случае их непараметрического распределения использовали критерий Крускала–Уоллиса и тест множественных сравнений Данна. В данном случае результаты были представлены в виде: медиана и интерквартильный размах ($Me (Q1; Q3)$). Уровень $p < 0,05$ рассматривался как статистически значимый.

Результаты исследования

Результаты биохимического исследования содержания ТГ и ОХ в сыворотке крови у молодых крыс, которым в течение 10 дней интрагастрально 1 раз в сутки вводили ОМ в дозе 10 мл/кг, составило $0,52 \pm 0,07$ и $2,72 \pm 0,08$ ммоль/л соответственно. У молодых крыс после интрагастрального введения 1 раз в сутки на протяжении 10 дней 10 %-ного раствора холестерина (Sigma, США), приготовленного на ОМ, в дозе 10 мл/кг содержание ТГ и ОХ в сыворотке крови составило $1,55 \pm 0,12$ и $5,91 \pm 0,41$ ммоль/л ($p < 0,01$ по сравнению с группой ОМ+Лактат_{молод}) соответственно.

Содержание ТГ и ОХ в сыворотке крови у старых крыс без транзиторной ГХЕ, которым в течение 10 дней интрагастрально 1 раз в сутки вводили ОМ в дозе 5 мл/кг, составило $0,98 \pm 0,11$ и $2,81 \pm 0,10$ ммоль/л соответственно. У старых животных с ГХЕ, которым в течение 10 дней интрагастрально 1 раз в сутки вводили 20 %-ный раствор холестерина (Sigma, США), приготовленный на ОМ, в дозе 5 мл/кг, содержание ТГ и ОХ составило $2,73 \pm 0,13$ и $6,98 \pm 0,44$ ммоль/л ($p < 0,01$ по сравнению с группой ОМ+Лактат_{стар}) соответственно.

Во всех анализируемых группах старых и молодых крыс ЧСС на протяжении эксперимента статистически значимо не изменялась по сравнению с исходными значениями. Установлено, что во всех экспериментальных группах во время острой ишемии миокарда (ОИМ) имело место статистически значимое снижение показателя АД_{ср} ($p < 0,05$) по сравнению с его исходными значениями. В начале реперфузии в группах Контроль_{стар}, Лактат_{стар}, ОМ + Лактат_{молод}, ОМ + Лактат_{стар} и ГХЕ + Лактат_{молод} ГХЕ + Лактат_{стар} также имело место статистически значимое снижение показателя АД_{ср} ($p < 0,05$) по сравнению с его исходными значениями. Изменение показателей гемодинамики на протяжении эксперимента у старых и молодых крыс представлено в табл. 2.

При изучении антиаритмической эффективности L-лактата при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс и крыс с и без транзиторной ГХЕ были получены следующие результаты продолжительности аритмий в исследуемых группах: Контроль_{молод} – 167 (49; 233); Контроль_{стар} – 237 (128; 331); Лактат_{молод} – 145 (27; 192); Лактат_{стар} – 97 (66; 154); ОМ+Лактат_{молод} – 153 (52; 208); ОМ+Лактат_{стар} – 158 (72; 241); ГХЕ+Лактат_{молод} – 105 (66; 192); ГХЕ+Лактат_{стар} – 259 (143; 351) с. Таким образом, длительность ишемических нарушений сердечного ритма в исследуемых группах старых и молодых крыс, подвергнутых ПостК с помощью L-лактата, сопоставима с таковой в

группах контроля. Тем не менее, в группах ПостК с применением L-лактата отмечалась тенденция к снижению частоты встречаемости реперфузионных нарушений ритма и общей длительности нарушений сердечного ритма по сравнению с аналогичными показателями в контрольных группах без применения L-лактата.

Таблица 2. Изменение показателей гемодинамики у крыс в исследуемых группах на протяжении эксперимента

Показатели гемодинамики		Контроль		Лактат		ОМ+Лактат		ГХЕ+Лактат	
		Молод. (n = 12)	Стар. (n = 12)	Молод. (n = 12)	Стар. (n = 12)	Молод. (n = 12)	Стар. (n = 12)	Молод. (n = 12)	Стар. (n = 12)
До начала ОИМ	АД _{ср}	81±5	88±5	82±3	87±5	82±4	90±5	80±4	90±6
	ЧСС	415±16	448±17	410±15	439±18	411±15	442±18	416±16	439±21
Начало ОИМ	АД _{ср}	68±4*	70±5*	69±4*	71±4*	68±4*	75±4*	68±5*	74±5*
	ЧСС	430±14	408±24	434±16	404±17	435±18	412±20	437±19	437±24
Начало реперфузии	АД _{ср}	75±5	73±4*	76±4	74±5*	75±3	76±6*	74±3	77±4*
	ЧСС	433±23	407±31	420±23	399±35	425±20	405±27	441±18	431±29
30' реперфузии	АД _{ср}	77±4	76±5	75±4	77±5	74±4	76±5	73±4	79±5
	ЧСС	439±19	404±24	424±21	403±29	427±19	407±27	445±19	424±27
60' реперфузии	АД _{ср}	76±5	78±6	78±5	78±4	77±5	77±5	75±5	78±4
	ЧСС	432±16	398±23	415±21	406±21	413±21	405±19	434±24	429±23
90' реперфузии	АД _{ср}	78±4	78±5	78±4	80±4	77±4	79±5	77±5	81±5
	ЧСС	420±16	393±25	417±18	416±24	415±22	411±21	436±25	433±27
120' реперфузии	АД _{ср}	80±5	79±5	80±3	81±5	79±5	80±4	79±4	82±4
	ЧСС	413±17	387±25	420±17	421±21	424±23	419±26	431±21	436±24

Примечание. * – $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с исходными значениями

Установлено, что размер зоны некроза в миокарде левого желудочка у животных в группе Контроль_{молод} составил 45±4%, а в группе Контроль_{стар} – 47±5%. После внутривенного введения животным L-лактата (10 мг/кг), которое осуществлялось через 25 мин после начала реперфузии, у крыс при ишемии-реперфузии миокарда в левом желудочке формировались следующие размеры зон некроза: в группе Лактат_{молод} – 33±3% ($p < 0,05$ по сравнению с группой Контроль_{молод}), а в группе Лактат_{стар} – 35±4% ($p < 0,05$ по сравнению с группой Контроль_{стар}). Размер зоны некроза в группах молодых и старых животных, которым ежедневно интрагастрально с помощью зонда вводилось ОМ на протяжении 10 дней, а затем внутривенно вводился L-лактат, был следующим: в группе ОМ+Лактат_{молод} – 35±3% ($p < 0,05$ по сравнению с группой Контроль_{молод}), а в группе ОМ+Лактат_{стар} – 37±5% ($p < 0,05$ по сравнению с группой Контроль_{стар}). После 10-дневного введения молодым крысам 10%-ного раствора холестерина на ОМ в дозе 10 мг/кг, а старым животным – 20%-ного раствора холестерина на ОМ в дозе 5 мг/кг размер зоны некроза статистически значимо не отличался от исходного ($p > 0,05$): в группе ГХЕ+Лактат_{молод} – 42±5%, а в группе ГХЕ+Лактат_{стар} – 44±4% (рис.).

Следовательно, полученные данные свидетельствуют об отсутствии инфаркт-лимитирующего эффекта ПостК с помощью L-лактата у молодых и старых крыс с транзиторной ГХЕ. У молодых и старых крыс без транзиторной ГХЕ, напротив, воспроизводится выраженный инфаркт-лимитирующий эффект ПостК с помощью L-лактата.

Обсуждение результатов

В последнее время в научной литературе начали появляться сведения о ранее неизвестных эффектах L-лактата. Так, в ряде исследований показано, что L-лактат участвует в регуляции метаболизма и играет ключевую роль в регулировании различных биологических процессов. Выявлено, что L-лактат постоянно образуется и используется в различных клетках организма в полностью аэробных условиях [6].

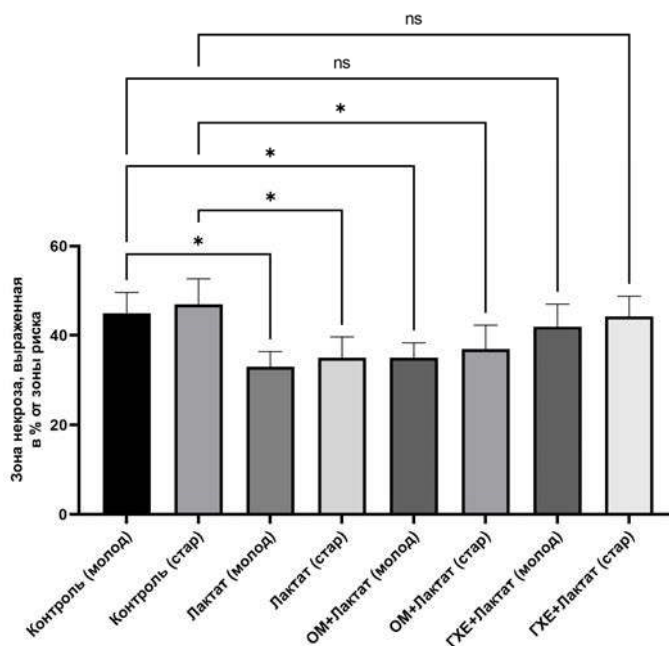


Рис. Размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка в исследуемых группах. * – статистически значимые различия ($p < 0,05$); ns — различия не достоверны

L-лактат, перемещаясь между клетками-продуцентами и клетками-потребителями, выполняет по крайней мере три важные функции: является основным источником энергии, предшественником глюкозы в глюконеогенезе и сигнальной молекулой [6]. Концепции «лактатного челнока» описывают роль L-лактата в доставке окислительных и глюконеогенных субстратов, а также в передаче сигналов клетками [6]. В медицине давно принято считать, что повышение уровня L-лактата в крови коррелирует с тяжестью заболевания или травмы. Однако, имея в виду теорию «лактатного челнока», некоторые клиницисты теперь оценивают лактатемию как показатель «напряжения», а не как «стрессовый» биомаркер.

В современной литературе имеются также немногочисленные экспериментальные исследования, посвященные выяснению механизмов влияния лактата на сердечную деятельность. J. Zhang с соавт. в опытах на мышах показали, что лактат ускоряет поляризацию макрофагов M2, продуцирующих противовоспалительные цитокины, через сигнальный путь STAT3, а также оказывает кардиопротективное действие после инфаркта миокарда за счет улучшения фракции выброса и фракционного укорочения, снижения апоптоза кардиомиоцитов и увеличения плотности микрососудов в зоне ишемии [14].

Есть мнение, что во время покоя или физической нагрузки L-лактат является основным энергетическим субстратом для здорового сердца [6]. Фактически в качестве энергетического субстрата для сердца L-лактат предпочтительнее глюкозы и свободных жирных кислот [5]. Поэтому неудивительно, что лечение сердечной недостаточности продвигается в направлении предоставления экзогенного L-лактата для улучшения сердечной функции. В клинической практике в исследовании M. Nalos с соавт. показано, что инфузия полумолярного лактата натрия может улучшить работу сердца у пациентов с острой сердечной недостаточностью без какого-либо пагубного воздействия на функцию органов [11]. Кроме того, исследования T. Kouyama с соавт. показали, что ПостК с кровью, обогащенной лактатом, обеспечивает потенциальную кардиопротекцию у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, которым выполнялось первичное чрескожное коронарное вмешательство [9]. Накапливаются данные, свидетельствующие о том, что L-лактат может быть многообещающим средством лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Согласно современным представлениям, размер очага некроза в миокарде зависит от множества факторов, в частности от длительности ишемии миокарда, состояния сосудистого русла, размера зоны риска, температуры тела, наличия сопутствующих заболеваний и нарушений обмена веществ, в том числе липидного обмена. Длительность ишемии миокарда и температура тела животных имели одинаковые значения во всех экспериментальных группах. Учитывая

непродолжительный период (10 дней) экспериментального моделирования транзиторной ГХЕ, маловероятно, что в стенке кровеносных сосудов крыс с ГХЕ произошли значимые морфологические изменения, связанные с вызванным нарушением липидного обмена. Кроме того, согласно литературным данным, потребление крысами богатой холестерином пищи в течение длительного периода времени не приводит к развитию атеросклеротических изменений в сосудах [7].

Выявлению возможной причины отсутствия инфаркт-лимитирующего эффекта ПостК у экспериментальных животных с ГХЕ посвящено немало экспериментальных исследований. При этом большинство авторов указывают на повреждение различных компонентов RISK-киназного пути (The Reperfusion Injury Salvage Kinase), который инициируется при стимуляции рецепторов, связанных с G-белком (GPCRs), и имеет важное значение в реализации кардиопротекторных эффектов ПостК. Показано, что отсутствие инфаркт-лимитирующего эффекта ПостК у животных с экспериментальной моделью ГХЕ сопровождается существенным снижением фосфорилирования киназы гликоген-синтазы 3 β , а также Akt (протеинкиназа B), ERK (Extracellular signal-regulated kinases), p70 рибосомальной S6 киназы (p70S6K), а уровень фосфорилирования данных киназ у животных с нормальным уровнем холестерина в сыворотке крови был существенно выше по сравнению с таковым у животных с ГХЕ [13].

M. Sack с соавт. высказали предположение, что в условиях ГХЕ у экспериментальных животных отсутствие инфаркт-лимитирующего эффекта ПостК при ишемии-реперфузии миокарда может быть связано с нарушением синтеза NO, который также участвует в реализации кардиопротекторных эффектов ПостК [12]. Учитывая, что при ГХЕ нарастающая митохондриальная дисфункция приводит к повышению оксидации тетрагидробиоптерина и к снижению его содержания в клетке, потеря тетрагидробиоптерина как молекулы-кофактора эндотелиальной NO-синтазы сопровождается значительным снижением активности данного фермента.

Таким образом, принимая во внимание имеющиеся литературные данные, можно предположить, что повреждение RISK-киназного пути и нарушение синтеза NO у животных с ГХЕ могут объяснять отсутствие инфаркт-лимитирующего эффекта ПостК с помощью L-лактата у молодых и старых крыс с транзиторной ГХЕ.

Заключение

Посткондиционирование с помощью L-лактата при ишемии-реперфузии миокарда приводит к уменьшению размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка у молодых и старых крыс, но неэффективно в плане ограничения размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка у молодых и старых крыс с транзиторной гиперхолестеринемией. Следовательно, наличие такого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, как гиперхолестеринемия, может служить критерием для исключения применения посткондиционирования с помощью L-лактата в качестве способа уменьшения ишемических и реперфузионных повреждений миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда.

Полученные знания о биохимических механизмах кардиопротекторной эффективности посткондиционирования с помощью L-лактата послужат научным обоснованием для разработки новых подходов к профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний, патогенез которых связан с недостаточным кровоснабжением миокарда и тканевой гипоксии.

Литература (references)

1. Компанцева Е.В., Луценко Д.Н., Кодониди И.П. и др. Изучение возможности идентификации нового биологически активного вещества кардиопротекторного действия // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.19, №2. – С. 185-190. [Kompantseva E.V., Lutsenko D.N., Kodonidi I.P. et al. *Vestnik smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2020. – V.19, N2. – P. 185-190. (in Russian)].
2. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Препаративное кондиционирование как способ метаболической адаптации организма к состояниям гипоксии и ишемии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т.17, №1. – С. 69-79. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V.

- Vestnik smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2018. – V.17, N1. – P. 69-79. (in Russian)].
3. Трекова Н.А., Аксельрод Б.А., Юдичев И.И. и др. Клинические аспекты динамики лактата крови во время операции на сердце и аорте в условиях искусственного кровообращения // Анестезиология и реанимация. – 2016. – Т.61, №5. – С. 324-329. [Trekova N.A., Akseľrod B.A., Yudichev I.I. et al. *Anestezijologija i reanimatologija*. Anesthesia and resuscitation. – 2016. – V.61, N.5. – P. 324-329. (in Russian)].
 4. Чепелев С.Н., Висмонт Ф.И., Губкин С.В. О Значимости гиперлактатемии в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта дистантного ишемического посткондиционирования при ишемии-реперфузии миокарда в эксперименте // Доклады Национальной академии наук Беларуси. – 2020. – Т.64, №3. – С. 332-340. [Chepelev S.N., Vismont F.I., Goubkin S.V. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi*. Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus. – 2020. – V.64, N.3. – P. 332–340. (in Russian)].
 5. Bergman V.C., Tsvetkova T., Lowes B. et al. Myocardial glucose and lactate metabolism during rest and atrial pacing in humans // *Journal of Physiology*. – 2009. – V.587, N.9. – P. 2087-2099.
 6. Brooks G.A. The science and translation of lactate shuttle theory // *Cell Metabolism*. – 2018, V.27, N.4. – P. 757-785.
 7. Ferdinandy P., Schulz R., Baxter G.F. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning and postconditioning // *Pharmacological Reviews*. – 2007. – V.59, N.4. – P. 418-458.
 8. Groussard C., Morel I., Chevanne M. et al. Free radical scavenging and antioxidant effects of lactate ion: an in vitro study // *Journal of Applied Physiology* (1985). – 2000. – V.89, N.1. – P. 169-175.
 9. Koyama T., Munakata M., Akima T. et al. Impact of postconditioning with lactate-enriched blood on in-hospital outcomes of patients with ST-segment elevation myocardial infarction // *International Journal of Cardiology*. – 2016. – V.220. – P. 146-148.
 10. Montoya J.J., Fernández N., Monge L. et al. Nitric oxide-mediated relaxation to lactate of coronary circulation in the isolated perfused rat heart // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. – 2011. – V.58, N.4. – P. 392-398.
 11. Nalos M., Leverve X.M., Huang S.J. et al. Half-molar sodium lactate infusion improves cardiac performance in acute heart failure: a pilot randomised controlled clinical trial // *Critical Care*. – 2014. – V.18, N.2. – P. R48.
 12. Sack M., Murphy E. The role of comorbidities in cardioprotection // *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. – 2011. – V.16, N.3–4. – P. 267-272.
 13. Wu N., Zhang X., Guan Y. et al. Hypercholesterolemia abrogates the cardioprotection of ischemic postconditioning in isolated rat heart: roles of glycogen synthase kinase-3 β and the mitochondrial permeability transition pore // *Cell Biochemistry and Biophysics*. – 2014. – V.69, N.1. – P. 123-130.
 14. Zhang J., Huang F., Chen L. et al. Sodium lactate accelerates M2 macrophage polarization and improves cardiac function after myocardial infarction in mice // *Cardiovascular Therapeutics*. – 2021. – V.2021. – Art. ID 5530541.

Информация об авторах

Чепелев Сергей Николаевич – старший преподаватель кафедры патологической физиологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь. E-mail: drserge1991@gmail.com

Висмонт Франтишек Иванович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси, заслуженный деятель науки Республики Беларусь, заведующий кафедрой патологической физиологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь. E-mail: ratfiz@bsmu.by

Губкин Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси, директор ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», Минск, Республика Беларусь. E-mail: goubkin@yandex.by

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.275.4:612.35]577.352.335

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2022.4.4 EDN: NACFBQ

ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ МИКРОСОМ ПЕЧЕНИ ФЕРМЕНТАТИВНЫМИ И НЕФЕРМЕНТАТИВНЫМИ МЕХАНИЗМАМИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ПРИСУТСТВИИ АГОНИСТОВ И АНТАГОНИСТОВ Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ© Тиханов В.И.¹, Шабанов П.Д.²¹Амурская государственная медицинская академия», 675006, Благовещенск, ул. Горького, 95²Институт экспериментальной медицины, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12*Резюме*

Цель. Оценка индукции перекисного окисления липидов (ПОЛ) микросом печени *in vitro* ферментативными (NADP•H-зависимыми) и неферментативными (аскорбат-зависимыми) механизмами в присутствии никотина и гексаметония, модулирующих Н-холинорецепторы ткани печени.

Методика. Ферментативные (NADP•H-зависимые) и неферментативные (аскорбат-зависимые) механизмы ПОЛ индуцировали *in vitro* добавлением в инкубационную среду суспензии микросом печени, 1 мМ NADP•H (в случае ферментативного ПОЛ) или 0,8 мМ аскорбиновой кислоты (в случае неферментативного ПОЛ). Окисление липидов микросом определяли по содержанию одного из ТБК-активных продуктов – малонового диальдегида. Молярная концентрация фармакологических веществ в инкубационной среде (никотин, гексаметоний бензосульфат, Sigma-Aldrich, США) соответствовала дозам фармакологических агентов, проявляющих специфическую активность *in vivo* в поведенческих экспериментах. Окислительную активность холинотропных фармакологических средств рассчитывали в процентах. Статистическую обработку результатов проводили методом дисперсионного анализа Крускала-Уоллиса с применением парного критерия Манна-Уитни при $p < 0,05$.

Результаты. Присутствие никотина в инкубационной среде 10^{-4} - 10^{-6} М и индуцирование ферментативных механизмов ПОЛ уменьшало способность липидов мембран эндоплазматического ретикула гепатоцитов (МЭРГ) к окислению. Гексаметоний в инкубационной среде при активации ферментативных механизмов ПОЛ оказывал противоположный эффект – увеличивал способность липидов МЭРГ окисляться. С уменьшением молярной концентрации как никотина, так и гексаметония в инкубационной среде отмечали возрастание способности липидов МЭРГ к окислению. При индуцировании неферментативных (аскорбат-зависимых) механизмов ПОЛ никотин 10^{-4} - 10^{-6} М в инкубационной среде увеличивает, а гексаметоний в тех же условиях уменьшает окисление липидов МЭРГ.

Вывод. Агонисты (никотин) и антагонисты (гексаметоний) Н-холинорецепторов разнонаправленно изменяют ПОЛ МЭРГ. Одним из возможных механизмов влияния холинотропных веществ на ферментативное (NADP•H-зависимое) и неферментативное (аскорбат-зависимое) ПОЛ является изменение протон-активных потенциалов молекул веществ на принципах одноэлектронного окисления и восстановления липидов.

Ключевые слова: никотин, гексаметоний, липиды микросом печени, ферментативные (NADP•H-зависимые) механизмы окисления, неферментативные (аскорбат-зависимые) механизмы окисления

LIPID OXIDATION OF LIVER MICROSOMES BY ENZYMATIC AND NON-ENZYMATIC MECHANISMS OF LIPID PEROXIDATION IN THE PRESENCE OF H-CHOLINERGIC RECEPTOR AGONISTS AND ANTAGONISTSTikhanov V.I.¹, Shabanov P.D.²¹Amur State Medical Academy, 95, Gor'kogo St., 675006, Blagoveshchensk, Russia²Institute of Experimental Medicine, 12, Acad Pavlov St., 197022, St. Petersburg Russia*Abstract*

Objective. To evaluate the induction of lipid peroxidation (LPO) by liver microsomes *in vitro* by enzymatic (NADP•H-dependent) and non-enzymatic (ascorbate-dependent) mechanisms in the presence of nicotine and hexamethonium, modulating the H-cholinergic receptors of the liver tissue.

Methods. Enzymatic (NADP•H-dependent) and non-enzymatic (ascorbate-dependent) mechanisms of LPO were induced in vitro by adding to the incubation medium a suspension of liver microsomes, 1 mM NADP•H (in the case of enzymatic LPO) or 0.8 mM ascorbic acid (in the case of non-enzymatic LPO). Lipid oxidation of microsomes was determined by the content of one of the TBA-active products – malondialdehyde. The molar concentration of pharmacological substances in the incubation medium (nicotine, hexamethonium benzosulfonate, Sigma-Aldrich, USA) corresponded to the doses of pharmacological agents exhibiting specific activity in vivo in behavioral experiments. The oxidative activity of cholinotropic pharmacological agents was calculated as a percentage. Statistical processing of the results was carried out by the Kruskal-Wallis analysis of variance using the paired Mann-Whitney test at $p < 0.05$.

Results. The presence of nicotine in the incubation medium 10^{-4} - 10^{-6} M and the induction of the enzymatic mechanisms of LPO reduced the ability of the lipids of the membranes of the endoplasmic reticulum of hepatocytes (MERH) to oxidize. Hexamethonium in the incubation medium, upon activation of the enzymatic mechanisms of LPO, had the opposite effect – it increased the ability of MERH lipids to oxidize. With a decrease in the molar concentration of both nicotine and hexamethonium in the incubation medium, an increase in the ability of MERH lipids to oxidize was noted. With the induction of non-enzymatic (ascorbate-dependent) mechanisms of LPO, nicotine 10^{-4} - 10^{-6} M in the incubation medium increases, and hexamethonium under the same conditions reduces the oxidation of MERH lipids.

Conclusion. Agonist (nicotine) and antagonist (hexamethonium) of H-cholinergic receptors in different directions change the lipid peroxidation of the MERH. One of the possible mechanisms of the influence of cholinotropic substances on enzymatic (NADP•H-dependent) and non-enzymatic (ascorbate-dependent) LPO is a change in the proton-active potentials of molecules of substances on the principles of one-electron oxidation and reduction of lipids.

Keywords: nicotine, hexamethonium, liver microsome lipids, enzymatic (NADP•H-dependent) oxidation mechanisms, non-enzymatic (ascorbate-dependent) oxidation mechanisms.

Введение

Печень представляет собой уникальный орган. С одной стороны, это типичный паренхиматозный орган, место синтеза основных белков крови и других протеинов, выполняющий функцию детоксикации поступающих в организм ядов. С другой стороны, это орган, который иннервируется, как все другие органы желудочно-кишечного тракта, блуждающим нервом, следовательно, на него можно воздействовать именно этим путем. С фармакологической точки зрения это весьма важно, поскольку блуждающий нерв холинергичен по своей природе. Окончания его заканчиваются в виде неких нейросекреторных образований, выделяя ацетилхолин. Следовательно, его можно рассматривать и как аналог медиаторной системы, и как орган не-нейрональный, поскольку ацетилхолин выделяется не в синаптическую щель, а в околотканное пространство вблизи гепатоцитов [5]. Более точно, речь идет об эфферентной иннервации печени, осуществляемой через блуждающий нерв. Преганглионарные волокна этого нерва оканчиваются в интрамуральных узлах в области ворот печени, постганглионарные – идут вместе с чувствительными волокнами в составе порталных каналов долевых, зональных и междольковых образований. Двигательные волокна (холинергические) заканчиваются на стенках венул и артериол междольковых образований. Выделяющийся ацетилхолин, вероятно, действует на рецепторные образования гепатоцитов как на их поверхности, так и внутри (например, на мембраны микросом), то есть на сугубо внутриклеточные процессы.

Экспериментальные работы, оценивающие влияние холинергических средств на перекисное (свободно-радикальное) окисление липидов (ПОЛ) печени при холодовом воздействии у крыс, показывают, что фармакологические агенты, усиливающие или ослабляющие работу H-холинорецепторов ткани печени, меняют содержание продуктов и субстратов окисления липидов ПОЛ печени, как и условия, им способствующие [4]. Невьясненным остается вопрос о способности химических элементов фармакологических агентов, выполняющих роль агонистов и антагонистов H-холинорецепторов ткани печени (никотин и гексаметоний соответственно) оказывать влияние на ПОЛ печени.

Цель работы – оценка индукции ПОЛ микросом печени in vitro ферментативными (NADP•H-зависимыми) и неферментативными (аскорбат-зависимыми) механизмами в присутствии никотина и гексаметония, модулирующих H-холинорецепторы ткани печени.

Методика

Исследование выполнено на 86 крысах самцах Вистар массой 180-200 г, содержащихся в условиях вивария. В каждой отдельной серии опытов было по 10-12 животных в группе. Животных, прошедших карантин (10 дней) брали в опыт после 12-часового голодания в одно и тоже время суток в 8-11 ч. утра при температуре окружающего воздуха +22-24°C. Их декапитуировали, выделяли печень, из которой готовили гомогенат [4], в котором изучали процессы ПОЛ. Исследование одобрено локальным комитетом по этике ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» МЗ РФ.

Ферментативные (NADP•H-зависимые) и неферментативные (аскорбат-зависимые) механизмы ПОЛ индуцировали *in vitro* добавлением в инкубационную среду суспензии микросом печени, 1 мМ NADP•H (в случае ферментативного ПОЛ) или 0,8 мМ аскорбиновой кислоты (в случае неферментативного ПОЛ). Активацию ферментативного окисления липидов достигали внесением в инкубационную среду раствора гексоцианферата – (K₃ [Fe (CN)₆]) [9], неферментативного механизма окисления липидов – внесением в инкубационную среду раствора соли Мора – Fe [NH₄]₂ (SO₄)₂ × 6 H₂O [1]. Окисление липидов микросом определяли по содержанию одного из ТБК-активных продуктов – малонового диальдегида (МДА) [3, 7, 8].

Молярная концентрация фармакологических веществ в инкубационной среде (никотин, гексаметония бензосульфат, Sigma-Aldrich, США) соответствовала дозам фармакологических агентов, проявляющих специфическую активность *in vivo* в поведенческих экспериментах [5]. Окислительную активность холинотропных фармакологических средств рассчитывали в процентах [2].

Статистическую обработку результатов проводили методом дисперсионного анализа Крускала-Уоллиса с применением парного критерия Манна-Уитни, что входит в концепцию статистической обработки цифрового материала методом ANOVA (ANALYSIS OF VARIANTS). Статистически значимые результаты считались при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенные работы показали, что никотин молярной концентрации 10⁻⁴ М; 10⁻⁵ М; 10⁻⁶ М в инкубационной среде и индуцировании ферментативных (NADP•H-зависимых) механизмов ПОЛ уменьшал окисление липидов микросом печени, причем с уменьшением молярной концентрации никотина в инкубационной среде способность липидов мембран эндоплазматического ретикула гепатоцитов (МЭРГ) к окислению возрастала (табл. 1).

Таблица 1. Окислительная активность никотина и гексаметония бензосульфата при индуцировании ферментативных (NADP•H-зависимых) механизмов окисления липидов

Агонист/концентрация	Никотин		
	10 ⁻⁴ М	10 ⁻⁵ М	10 ⁻⁶ М
Окислительная активность никотина	+34,5% [+26,5 ÷ +38,1]*	+20,3% [+15,6 ÷ +27,6]*	+16,0% [+11,6 ÷ +20,4]*
Антагонист/концентрация	Гексаметоний		
	10 ⁻⁴ М	10 ⁻⁵ М	10 ⁻⁶ М
Окислительная активность гексаметония	-4,62% [-0,75 ÷ -10,7]*	-8,76% [-4,43 ÷ -16,5]**	-12,2% [-4,9 ÷ -22,4]*

Примечание: Уменьшение окислительной активности исследуемых фармакологических агентов отмечали знаком (+); увеличение окислительной активности – знаком (-). Количественные значения представлены в виде медианы и перцентилей (5-й и 95-й перцентили). * $p < 0,05$ к исходным значениям до индукции ПОЛ

Присутствие гексаметония в инкубационной среде (10⁻⁴ М; 10⁻⁵ М; 10⁻⁶ М), в отличие от никотина, приводило к противоположному эффекту – увеличению способности липидов МЭРГ к окислению при активации ферментативных механизмов ПОЛ, причем с уменьшением молярной концентрации гексаметония в инкубационной среде окисление липидов МЭРГ также возрастало.

Следовательно, присутствие никотина в инкубационной среде и индуцирование ферментативных механизмов ПОЛ уменьшало способность липидов МЭРГ к окислению. Гексаметоний в инкубационной среде при активации ферментативных механизмов ПОЛ оказывал противоположный эффект – увеличивал способность липидов МЭРГ окисляться. С уменьшением

молярной концентрации как никотина, так и гексаметония в инкубационной среде отмечали возрастание способности липидов МЭРГ к окислению.

Суммируя результаты экспериментов, можно отметить, что раздельное присутствие фармакологических агентов (никотина или гексаметония) в инкубационной среде при индуцировании ферментативных механизмов ПОЛ приводит к разнонаправленным изменениям окисления липидов, но с уменьшением молярной концентрации и никотина, и гексаметония в инкубационной среде отмечается увеличение способности окисления липидов МЭРГ.

Индуцирование неферментативных (аскорбат-зависимых) механизмов ПОЛ *in vitro* в присутствии никотина или гексаметония приводило к противоположным результатам в сравнении с ферментативным механизмом окисления липидов). Добавление никотина в инкубационную среду (10^{-4} М, 10^{-5} М, 10^{-6} М) активировало окисление липидов МЭРГ, при этом с уменьшением молярной концентрации никотина в инкубационной среде отмечали уменьшение способности липидов МЭРГ к окислению (табл. 2).

Таблица 2. Окислительная активность никотина и гексаметония бензосульфоната при индуцировании неферментативных (аскорбат-зависимых) механизмов окисления липидов

Агонист/концентрация	Никотин		
	10^{-4} М	10^{-5} М	10^{-6} М
Окислительная активность никотина	- 40,8% [-76,5 ÷ +3,6]*	- 12,8% [-24,6 ÷ - 0,36]*	- 0,352% [-9,64 ÷ +6,15]*
Антагонист/концентрация	Гексаметоний		
	10^{-4} М	10^{-5} М	10^{-6} М
Окислительная активность гексаметония	+ 6,15% [+4,8 ÷ + 7,4]*	+ 9,47% [+7,47 ÷ +10,4]*	+18,4% [+15,4 ÷ + 21,8]*

Примечание: Уменьшение окислительной активности исследуемых фармакологических агентов отмечали знаком (+); увеличение окислительной активности – знаком (-). Количественные значения представлены в виде медианы и перцентилей (5-й и 95-й перцентили). * $p < 0,05$ к исходным значениям до индукции ПОЛ

Присутствие гексаметония в инкубационной среде и индуцирование неферментативных механизмов ПОЛ уменьшало способность липидов МЭРГ к окислению. Снижение молярной концентрации гексаметония в инкубационной среде приводило к уменьшению окисления липидов. Следовательно, никотин в инкубационной среде при индуцировании неферментативных механизмов ПОЛ увеличивает, а гексаметоний в тех же условиях уменьшает окисление липидов МЭРГ.

Обобщая результаты проведенных экспериментов следует подчеркнуть, что никотин в инкубационной среде при индуцировании ферментативных механизмов ПОЛ уменьшает окисление липидов МЭРГ, а гексаметоний увеличивает окисления липидов. При активации неферментативных механизмов ПОЛ *in vitro* никотин, напротив, увеличивает окисление липидов МЭРГ, а гексаметоний препятствует этому процессу. Таким образом, никотин и гексаметоний в инкубационной среде при индуцировании ферментативных и неферментативных механизмов ПОЛ разнонаправленно влияют на окисление липидов МЭРГ.

Полученные результаты свидетельствуют о разнонаправленности эффектов окисления липидов МЭРГ инкубационной среды в присутствии никотина (агонист Н-холинорецепторов) и гексаметония (антагонист Н-холинорецепторов). Активация ферментативных (NADP•Н-зависимых) механизмов ПОЛ, модулируя движение протон-активных потенциалов, способствует окислению липидов МЭРГ в инкубационной среде [6, 10]. Перераспределение плотности электронов в пиридиновом кольце молекулы никотина (рис. 1) приводит к созданию условий не только для удержания пирролидинового образования структуры никотина, но и как бы «обнажает» атом азота пиридинового кольца, что, возможно, создаёт препятствие для движения протон-активных потенциалов в инкубационной среде при активации ферментативных механизмов ПОЛ. Этим, на наш взгляд, и объясняется уменьшение окисления липидов микросом печени инкубационной среды в присутствии никотина и индуцировании ферментативных механизмов ПОЛ. С уменьшением молярной концентрации никотина в инкубационной среде увеличивается возможность окисления липидов МЭРГ протон-активными потенциалами.

Дипольные формирования ароматических структур бензосульфоната гексаметония создают условия для движения протон-активных потенциалов в инкубационной среде при активации

ферментативных механизмов, что, по всей видимости, способствует увеличению окисления липидов микросом печени в присутствии гексаметония (рис. 2).

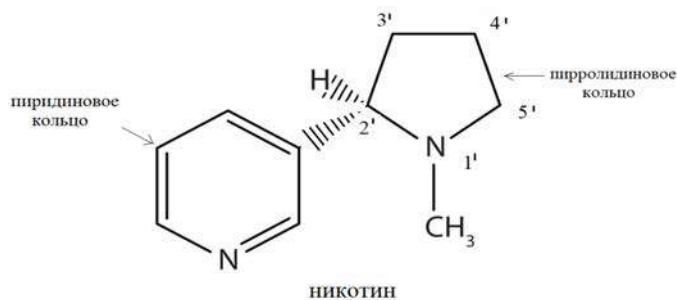


Рис. 1. Перераспределение плотности электронов в пиридиновом кольце молекулы никотина

Уменьшение молярной концентрации гексаметония бензосульфоната в инкубационной среде, возможно, не препятствует росту окисления липидов микросом печени при индуцировании ферментативных механизмов ПОЛ.



Рис. 2. Дипольные формирования ароматических структур бензосульфоната гексаметония

Следовательно, распределением электронной плотности в структурах никотина и гексаметония бензосульфоната можно объяснить изменение возможности окисления липидов микросом печени и при индуцировании неферментативных (аскорбат-зависимых) механизмов ПОЛ инкубационной среды, принимая во внимание способность аскорбиновой кислоты акцептировать электронный потенциал с Fe^{2+} соли Мора.

Таким образом, все полученные и обсуждаемые эффекты, то есть результат взаимодействия Н-холинотропных веществ (никотин и гексаметоний) с липидами МЭРГ в инкубационной среде, в значительной степени построены на принципах одноэлектронного окисления и восстановления липидов.

Выводы

1. При индуцировании ферментативных (NADP•H-зависимых) механизмов ПОЛ никотин в концентрациях 10^{-4} - 10^{-6} М уменьшает, а его антагонист гексаметоний в тех же концентрациях увеличивает способность липидов мембран эндоплазматического ретикула гепатоцитов окисляться, причем с уменьшением концентрации фармакологических агентов окислительная способность холинотропных веществ возрастает.
2. При индуцировании неферментативных (аскорбат-зависимых) механизмов ПОЛ никотин в концентрациях 10^{-4} - 10^{-6} М, напротив, увеличивает, а его антагонист гексаметоний в тех же концентрациях уменьшает способность липидов мембран эндоплазматического ретикула гепатоцитов окисляться, при этом снижение молярной концентрации холинотропных веществ в инкубационной среде уменьшает окисления липидов.

3. Агонисты (никотин) и антагонисты (гексаметоний) Н-холинорецепторов разнонаправленно изменяют ПОЛ мембран эндоплазматического ретикула гепатоцитов. Одним из возможных механизмов влияния холинотропных веществ на ферментативное (NADP•H-зависимое) и неферментативное (аскорбат-зависимое) ПОЛ является изменение протон-активных потенциалов молекул веществ на принципах одноэлектронного окисления и восстановления липидов.

Литература (references)

1. Бородин Е.А. Инактивация цитохрома Р-450 в мембранах микросом повреждённых Fe²⁺-аскорбат-зависимым перекисным окислением липидов // Биологические науки. – 1986. – №5. – С.30-34. [Borodin E.A. *Biologicheskie nauki*. Biological Sciences. – 1986. – N5. – P.30-34 (in Russian)]
2. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Наука, 1972. – 250 с. [Vladimirov Y.A., Archakov A.I. *Perekisnoe okislenie lipidov v biologicheskikh membranah*. Lipid peroxidation in biological membranes. – Moscow: Nauka, 1972. – 250 p. (in Russian)]
3. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 66-68. [Stal'naya I.D., Garishvili T. G. *Sovremennye metody v biohimii*. Modern Methods in Biochemistry / Ed. by V.N. Orekhovich. – Moscow: Medicina, 1977. – P. 66-68 (in Russian)]
4. Тиханов В.И. Сопоставление результатов перекисного (свободно-радикального) окисления липидов печени на фоне введения гексаметония и 3-часового охлаждения животных с результатами индуцированного перекисного окисления липидов микросом печени в присутствии гексаметония in vitro // Дальневосточный медицинский журнал. – 2016. – №1. – С. 86-88. [Tihanov V.I. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*. Far East Medical Journal. – 2016. – N1. – P. 86-88 (in Russian)]
5. Тиханов В.И., Шабанов П.Д. Не-нейрональный ацетилхолин печени. – М.: РАН, 2020. – 260 с. [Tikhanov V.I., Shabanov P.D. *Ne-nejronal'nyj acetilholin pecheni*. Non-neuronal acetylcholine of the liver. – Moscow: Russian Academy of Sciences, 2020. – 260 p. (in Russian)]
6. Barry B.A. Reaction dynamics and proton coupled electron transfer: studies of tyrosine-based charge transfer in natural and biomimetic systems // *Biochemistry and Biophysics Acta*. – 2015. – V.1847, N1. – P. 46-54.
7. Del Rio D., Stewart A.J., Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress // *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases*. – 2005. – V.15. – P. 316-328.
8. Esterbauer H., Gebicki J., Puhl H., Jügens G. Chemistry and biochemistry of 1,4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes // *Free Radicals in Biology and Medicine*. – 1991. – V.11. – P.81-128.
9. Minotti G., Aust S.D. Redox cycling of iron and lipid peroxidation // *Lipids*. – 1992. – V.27, N3. – P. 219-226.
10. Offenbacher A.R., Burus L.A., Sherrill C.D., Barry B.A. Redox-linked conformational control of proton-coupled electron transfer : Y 122 in the ribonucleotide reductase в 2 subunit // *Journal of Physical Chemistry B*. – 2013. – V.117, N28. – P.8457-8468.

Информация об авторах

Тиханов Виктор Иванович – доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: viktortihkanov@mail.ru

Шабанов Петр Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» Минобрнауки России. E-mail: pdshabanov@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

УДК 616.831-002

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2022.4.5 EDN: OORQPG

ВИРУС-АССОЦИИРОВАННАЯ НЕКРОТИЗИРУЮЩАЯ ДИССЕМИНИРОВАННАЯ ОСТРАЯ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЯ**© Рамазанов Г.Р., Шарифов Р.А., Ахматханова Л.Х.-Б., Коригова Х.В., Магомедов Т.А., Каниболоцкий А.А., Петриков С.С.***Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Россия, 129090, Москва, пл. Большая Сухаревская, 3**Резюме*

Цель. Продемонстрировать клинический пример вирус-ассоциированной некротизирующей диссеминированной острой лейкоэнцефалопатии у пациента с перенесенной новой коронавирусной инфекцией.

Методика. В мае 2021 г. в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского зарегистрирован один клинический случай вирус-ассоциированной некротизирующей диссеминированной острой лейкоэнцефалопатии.

Результаты. В статье представлено описание редкого и сложно диагностируемого заболевания – вирус-ассоциированной некротизирующей диссеминированной острой лейкоэнцефалопатии у пациента с перенесенной новой коронавирусной инфекцией.

Заключение. У пациентов с остро возникшим неврологическим дефицитом в случае атипичного течения ишемического инсульта необходимо обладать настороженностью в отношении альтернативного заболевания. Одним из редких неврологических осложнений у пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции является вирус-ассоциированная некротизирующая диссеминированная острая лейкоэнцефалопатия. В настоящее время диагностика данного состояния основана на данных магнитно-резонансной томографии, предшествующего инфекционного анамнеза и подтверждается результатами гистологического исследования. В статье указаны этиология, методы диагностики и лечения, а также исходы заболевания.

Ключевые слова: вирус-ассоциированная некротизирующая диссеминированная острая лейкоэнцефалопатия, коронавирусная инфекция, ишемический инсульт, магнитно-резонансная томография

VIRUS-ASSOCIATED NECROTIZING DISSEMINATED ACUTE LEUKOENCEPHALOPATHY**Ramazanov G.R., Sharifov R. A., Akhmatkhanova L.KH.-B., Korigova Kh.V., Magomedov T.A., Kanibolotskiy A.A., Petrikov S.S.***Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Public Healthcare Institution of Moscow Healthcare Department, 3, Bol'shaya Suharevskaya square, 129090, Moscow, Russia**Abstract*

Objective. To demonstrate a clinical example of virus-associated necrotizing disseminated acute leukoencephalopathy in a patient with a new coronavirus infection.

Methods. In May 2021, at the Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, one clinical case of virus-associated necrotizing disseminated acute leukoencephalopathy was registered.

Results. This article discusses a rare and difficult to diagnose disease, virus-associated necrotizing disseminated acute leukoencephalopathy in a patient with a new coronavirus infection.

Conclusion. In patients with acute neurological deficits in the case of abnormal ischemic stroke, it is necessary to be vigilant about an alternative disease. One of the rare neurological complications in

patients after the new coronavirus infection is a virus-associated necrotizing disseminated acute leukoencephalopathy. Currently, the VANDAL diagnostics is based on the magnetic resonance imaging data, previous infectious history, and confirmed by histological examination. The article indicates etiology, methods of diagnostics and treatment, as well as the outcomes of the disease.

Keywords: virus-associated necrotizing disseminated acute leukoencephalopathy, coronavirus infection, ischemic stroke, magnetic resonance imaging

Введение

Несмотря на распространенность методов нейровизуализации в рутинной клинической практике, проблема дифференциальной диагностики ишемического инсульта (ИИ) не теряет своей актуальности. У пациентов, поступающих с остро возникшим очаговым неврологическим дефицитом, нередко верифицируют заболевания, имитирующие инсульт. Частота встречаемости инсультоподобных состояний варьирует от 20 до 50% и в среднем составляет 26% [9, 18, 24]. В структуре клинической мимикрии инсульта преобладают такие нецереброваскулярные заболевания как вегетативные пароксизмы и конверсионные расстройства (9%), мигрень (5-10%), судороги и постиктальные параличи (20%), опухоли центральной нервной системы (7%), сепсис (12%), метаболические и электролитные нарушения (5%), в том числе состояние гипогликемии, а также инфекционные заболевания центральной нервной системы (ЦНС) (7,9%) [12, 16, 17, 21]. Своевременная диагностика ИИ и ранняя патогенетическая терапия приводят к благоприятным функциональным исходам и значительно снижают риск летального исхода [26]. Быстрое распознавание ИИ на основании нейровизуализации особенно важно у пациентов, поступающих в рамках терапевтического окна для реперфузионной терапии. Приблизительно в 14% случаев реперфузионную терапию ошибочно проводят пациентам с псевдоинсультными состояниями [12, 14, 20]. Вопреки тому, что компьютерную томографию (КТ) головного мозга считают предпочтительным методом нейровизуализации в острейшем периоде ИИ, с целью верификации острой церебральной ишемии необходимо проведение диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с построением измеряемого коэффициента диффузии [5, 10, 22, 27]. В соответствии с этим знание ключевых симптомов и томографических признаков ИИ значительно облегчают диагностику заболевания.

Распространенность инсультоподобных состояний возросла в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. Частота неврологических осложнений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (НКИ) достигает 80% [15, 23, 25]. Следует отметить, что у данной категории больных установлена высокая летальность, что обуславливает повышенный интерес к изучению неврологических проявлений НКИ [8, 11, 13, 19, 23].

В основе патогенеза неврологических синдромов при НКИ лежат коагулопатия, эндотелиальная дисфункция с увеличением проницаемости гематоэнцефалического барьера и непосредственная инвазия нейротропного вируса [2, 6, 28].

Тяжесть неврологических симптомов при НКИ варьирует от снижения обоняния до ургентных состояний в виде острой воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии, пароксизмальной активности вплоть до эпилептического статуса, острого рассеянного энцефаломиелита, острого нарушения мозгового кровообращения, несомненно увеличивающих риск неблагоприятного исхода [1, 2, 3, 28]. В качестве редкого неврологического осложнения НКИ описана вирус-ассоциированная некротизирующая диссеминированная острая лейкоэнцефалопатия (virus-Associated Necrotizing Disseminated Acute Leukoencephalopathy (VANDAL)). При анализе многочисленных международных источников проблеме указанного осложнения новой коронавирусной инфекции посвящена лишь серия клинических наблюдений Agarwal и соавт. (2021), верифицировавших VANDAL у 8 из 115 пациентов с НКИ [7].

Вирус-ассоциированная некротизирующая диссеминированная острая лейкоэнцефалопатия – жизнеугрожающее состояние, морфологической основой которого служит церебральная атрофия с последующим формированием кистозной трансформации некротизированных участков [4, 7]. Диагностика заболевания требует проведения нейровизуализации и гистологического подтверждения. Ниже представим клиническое наблюдение вирус-ассоциированной некротизирующей диссеминированной острой лейкоэнцефалопатии.

Методика

В мае 2021 г. в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского зарегистрирован один клинический случай VANDAL, подтвержденный результатами нейровизуализации и гистологического исследования.

Описание клинического случая и его обсуждение

Пациент 60 лет доставлен бригадой скорой медицинской помощи в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского через 9 часов от начала заболевания с диагнозом: острое нарушение мозгового кровообращения. При поступлении в неврологическом статусе – снижение уровня бодрствования до поверхностного оглушения (по шкале комы Глазго (ШКГ) 14 баллов), левосторонний гемипарез до 4-х баллов в верхней конечности и 1-го балла в нижней конечности, левостороннее гемиигнорирование зрительного стимула, дисфагия, а также эпизод генерализованного судорожного приступа. Тяжесть неврологического дефицита по шкале National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) составила 12 баллов. Артериальное давление 156/82 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 115 ударов в минуту, ритм синусовый. Из анамнеза жизни известно, что пациент за 2 месяца до госпитализации перенес НКИ среднетяжелого течения с развитием двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии с вовлечением до 25% легочной ткани. В условиях приемного отделения выполнена КТ головного мозга, выявлена зона пониженной рентгеновской плотности в левой теменной доле с нечеткими контурами объемом 2 см³ (рис. 1). Несмотря на наличие клинико-радиологического несоответствия, пациент с предварительным диагнозом «инфаркт головного мозга» госпитализирован в палату реанимации и интенсивной терапии неврологического отделения.

В клиническом анализе крови незначительный лейкоцитоз до $9,60 \times 10^9/\text{л}$, биохимические и коагулологические показатели в пределах референсных значений. Выполнен анализ методом ПЦР мазка из носо- и ротоглотки на SARS-CoV-2 (результат отрицательный), антитела IgM к SARS-CoV-2 – 02,17, антитела IgG к SARS-CoV-2 – 199,15. С целью вторичной профилактики ишемического инсульта назначена антиагрегантная терапия. Профилактику вентротромботических осложнений проводили при помощи перемежающейся пневмокомпрессии и подкожного введения гепарина натрия.

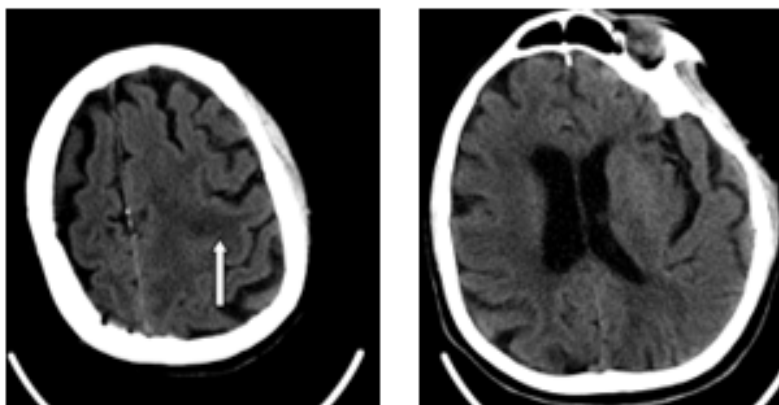


Рис. 1. Компьютерная томография головного мозга, аксиальный срез: стрелкой указана гиподенсивная зона в левой теменной доле

На 2-е сутки госпитализации состояние пациента с отрицательной динамикой в виде снижения уровня бодрствования до сопора (ШКГ 9 баллов), возникновения серии генерализованных судорожных приступов, в связи с чем выполнена интубация трахеи и начата искусственная вентиляция легких. Клиническое ухудшение интерпретировано как проявления структурной эпилепсии, назначена противосудорожная терапия вальпроевой кислотой из расчета 20 мг/кг веса. Для исключения эпилептического статуса выполнена электроэнцефалография, эпилептиформная активность не зарегистрирована, продолжена антиконвульсантная терапия в указанной дозе. Для исключения инфекционного поражения ЦНС выполнена люмбальная пункция с клиническим, биохимическим, микробиологическим анализами цереброспинальной жидкости и ПЦР-диагностикой на герпес-вирусы, цитомегаловирус и вирус Эпштейна-Барр – патологии не обнаружено. Проведена МРТ головного мозга с контрастным усилением, выявлены

множественные очаги патологического накопления контрастного вещества в обоих полушариях головного мозга и в структуре Варолиева моста (рис. 2).

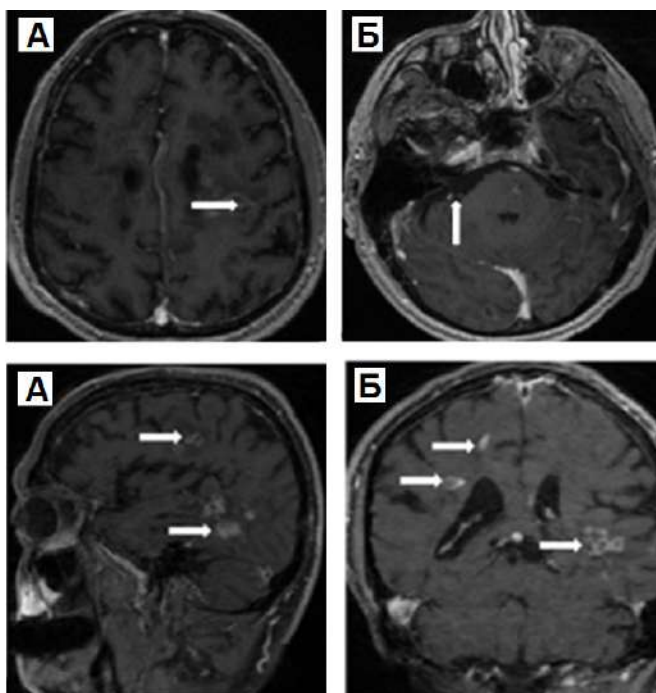


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастным усилением. Стрелками указаны очаговые изменения в структуре обоих полушарий головного мозга и Варолиева моста с кольцевидным накоплением контрастного вещества

Выявленные изменения с учетом их характера и распространения за пределы одного артериального бассейна не соответствуют томографическим критериям церебральной ишемии. Таким образом, на основании клиничко-anamнестических и радиологических данных установлен диагноз: «вирус-ассоциированная некротизирующая диссеминированная острая лейкоэнцефалопатия». С целью экстракорпоральной детоксикации незамедлительно начаты сеансы плазмафереза, чередовавшиеся с пульс-терапией метилпреднизолоном.

На 9-е сутки проведена плановая КТ органов грудной клетки, выявлены признаки инфильтративно-воспалительных изменений задне-базальных отделов обоих легких и правостороннего гидроторакса (рис. 3). Уровень С-реактивного белка составил 174,0 Ед/л, в клиническом анализе крови лейкоцитоз до $11,6 \times 10^9/\text{л}$.

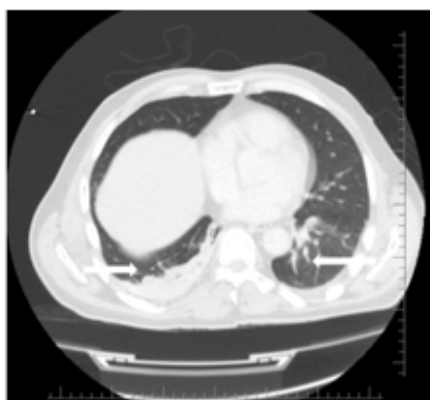


Рис. 3. Компьютерная томография органов грудной клетки, стрелками указаны участки инфильтративно-воспалительных изменений и правосторонний гидроторакс

В связи с клинико-инструментальными данными двусторонней пневмонии начата антибактериальная терапия раствором меропенема в суточной дозе 3000 мг. С целью исключения вирусной инфекции в рамках консилиума решено выполнить иммуноферментный анализ крови и ПЦР-диагностику трахеобронхиального смыва на герпес-вирусы.

Несмотря на проводимую терапию, на 15-е сутки отмечено снижение уровня бодрствования до умеренной комы (ШКГ 7 баллов), АД 96/52 мм рт.ст., ЧСС 102 ударов в минуту. В тот же срок получены результаты лабораторного исследования, выявлена ассоциация герпес-вирусов методом ПЦР из трахеобронхиального смыва (EBV, HSV 1,2 типа положительный). В клиническом анализе крови абсолютная лимфопения 0,73 тыс/мкл, по данным иммунограммы умеренный дефицит IgM – 0,94, тенденция к дефициту IgG – 10,5, повышение NK клеток.

На 21-е сутки отмечена незначительная положительная динамика в виде уменьшения объема инфильтративных изменений в легких. В клиническом анализе крови выявлена лейкопения до $3,38 \times 10^9$, уровень С-реактивного белка составил 218,0 Ед/л, прокальцитонина 4,7 нг/мл.

На 24-е сутки состояние пациента с отрицательной динамикой в виде угнетения уровня сознания до глубокой комы (ШКГ 5 баллов), развития анурии и сердечно-сосудистой недостаточности, потребовавшей вазопрессорной поддержки, появления стойкой лихорадки до 40,7 С. В клиническом анализе крови лейкоцитоз до $22,82 \times 10^9$ /л, уровень С-реактивного белка составил 246,0 Ед/л, содержание лактата артериальной крови достигло 3,9 ммоль/л. Риск органной дисфункции по шкале Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) 14 баллов. Пациенту с целью детоксикации продолжали проводить сеансы плазмафереза и ВВИГ. Несмотря на это, на 30-е сутки госпитализации прогрессируют симптомы полиорганной недостаточности в рамках сепсиса, что привело к летальному исходу.

При патологоанатомическом вскрытии головной мозг массой 1450 г, дряблой консистенции, извилины и борозды несколько сглажены. На разрезе вещество не липнет к ножу, рисунок строения несимметричный за счет наличия мелких кистозных полостей в белом веществе, расположенных преимущественно субкортикально, а также в подкорковых ядрах. В подкорковых ядрах также обнаружены белесоватые очаги («бляшки»), диаметром 0,2 см, местами подкорковые ядра с нечетким рисунком строения, также в белом веществе затылочных долей имеются более крупные кистозные полости, размерами до 2x1,5 см с гладкими розоватыми стенками. Полости желудочков умеренно расширены, в их просвете умеренное количество прозрачного, бесцветного ликвора. Мост и продолговатый мозг дрябловатой консистенции с несколько стертым рисунком строения, мозжечок также несколько дрябловатой консистенции на разрезе с четким симметричным рисунком строения, сосудистые сплетения полнокровны (рис. 4).

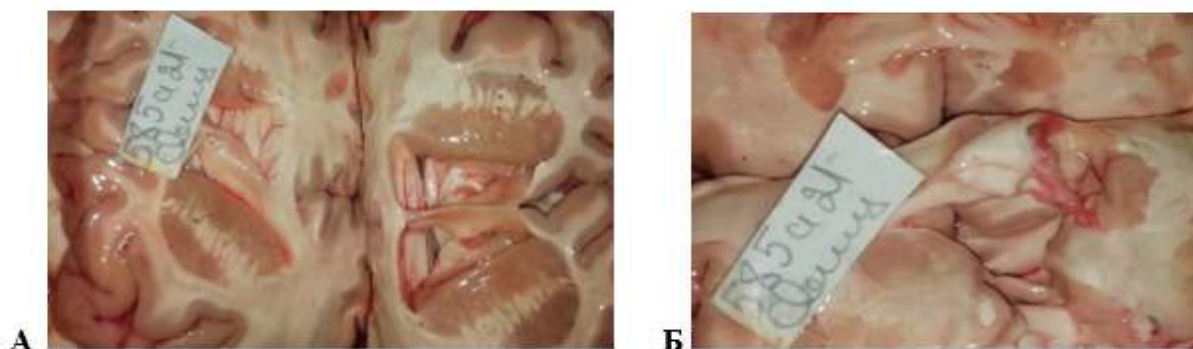


Рис. 4. Макроскопический препарат. Кистозные полости в белом веществе субкортикально, кистозные полости и белесоватый очаг в подкорковых ядрах

При микроскопическом исследовании картина выраженного перичеллюлярного отека с разрежением белого вещества мозга (рис. 5), с периваскулярной лимфоцитарной (рис. 6А) и макрофагальной (рис. 6Б) инфильтрацией, с выраженной глиальной реакцией в виде множества астроцитов (рис. 5) и макрофагов в веществе мозга (рис. 7).

Дифференциальная диагностика ишемического инсульта остается актуальной медико-социальной проблемой. В случае, когда до 26% поступивших в стационар пациентов имеют альтернативный диагноз, возникают риски, связанные с нецелесообразным назначением дорогостоящей тромболитической терапии и госпитализации в непрофильное отделение.

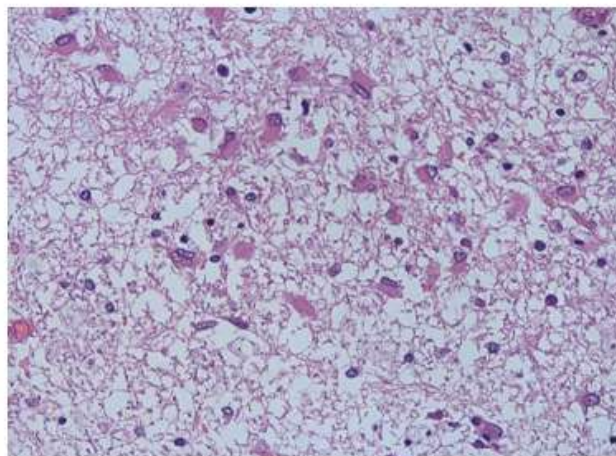


Рис. 5. Микроскопический препарат головного мозга. Выраженный перичеселлюлярный отек с разрежением белого вещества, множество астроцитов. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$

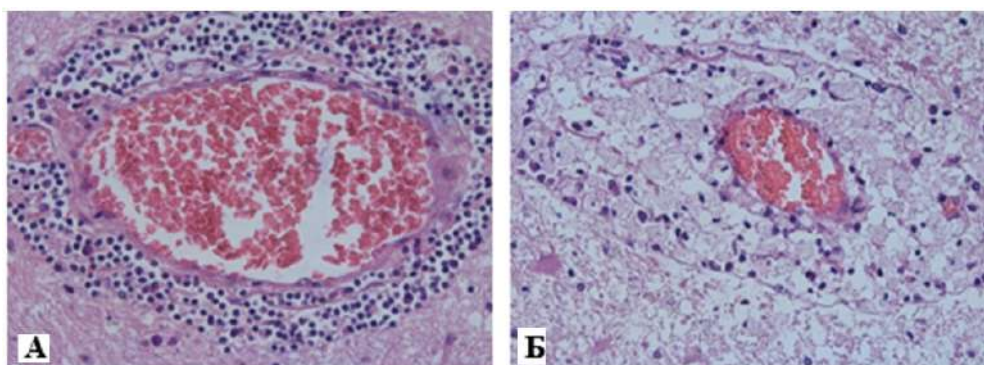


Рис. 6. Микроскопический препарат головного мозга. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$. А – Выраженная периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация. Б – Периваскулярное скопление макрофагов

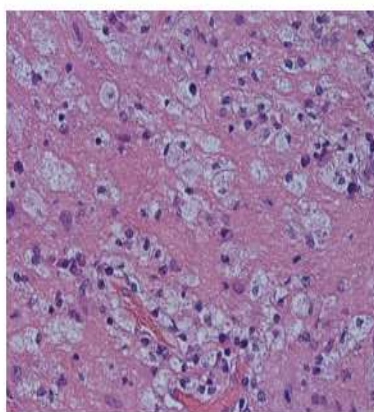


Рис. 7. Микроскопический препарат головного мозга. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$. Перичеселлюлярный отек, множественные макрофаги

В представленном клиническом наблюдении у пациента, поступившего с подозрением на ишемический инсульт, при нейровизуализации в течение короткого срока были сформированы некроз и кавитация в области первичного цитотоксического поражения, а также атрофия головного мозга. Подобная радиологическая картина, приведшая к быстрому прогрессированию

повреждения белого вещества и атрофии головного мозга, характерна для вирус-ассоциированной некротизирующей диссеминированной острой лейкоэнцефалопатии. Учитывая отсутствие патогномоничных клинических симптомов, ведущее значение в верификации диагноза принадлежит магнитно-резонансной томографии. Вирус-ассоциированную некротизирующую диссеминированную острую лейкоэнцефалопатию следует заподозрить у пациентов с остро возникшим очаговым дефицитом на фоне недавно перенесенной вирусной инфекции, отсутствием факторов риска ОНМК и радиологическим паттерном, не соответствующим ишемическому инсульту. Методом выбора в диагностике заболевания служит МРТ с контрастным усилением, для которой характерны множественные конгломератные участки накопления контрастного вещества в обоих полушариях с признаками некроза и атрофии. Указанное структурное повреждение головного мозга не специфично для какой-либо ранее описанной неврологической патологии, в связи с этим приобрело название вирус-ассоциированной некротической диссеминированной острой лейкоэнцефалопатии.

Таким образом, знание клинико-радиологических особенностей ИИ и инсультоподобных состояний значительно ускоряет своевременное установление диагноза, а вместе с тем и назначение патогенетической терапии.

Вывод

У пациентов, поступающих с остро возникшим очаговым неврологическим дефицитом, нередко верифицируют инсультоподобные состояния. Тщательный сбор анамнеза, данные клинико-неврологического осмотра и МРТ значительно облегчают диагностику заболевания. В случае несоответствия очага церебральной ишемии с топическим диагнозом, атипичного течения ИИ необходимо обладать настороженностью в отношении альтернативного заболевания. У пациентов с перенесенной НКИ одним из тяжелых и редких неврологических осложнений служит вирус-ассоциированная некротизирующая диссеминированная острая лейкоэнцефалопатия, для которой характерно поражение обоих полушарий с быстрым развитием некроза и атрофии. Диагностика заболевания основана на данных МРТ головного мозга.

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., Yashu Ya., Samojlova E.M., Baklaushev V.P. *Klinicheskaya praktika*. Clinical practice. – 2020. – V. 11, N 2. – P. 60-80. (in Russian)]
2. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Бойко А.Н. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 6. – С. 7-16. [Gusev E.I., Marty`nov M.Yu., Bojko A.N. i dr. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova*. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. – 2020. – V. 120, N 6. – P. 7-16. (in Russian)]
3. Демьяновская Е.Г., Крыжановский С.М., Васильев А.С., Шмырев В.И. Неврологические аспекты COVID-19. Тактика ведения пациентов неврологом с учетом эпидемиологической ситуации // Лечащий Врач. – 2021. – №2. – С. 54-60. [Dem`yanovskaya E.G., Kry`zhanovskij S.M., Vasil`ev A.S., Shmy`rev V.I. *Lechashhij Vrach*. The Practitioner. – 2021. – N 2. – P. 54-60. (in Russian)]
4. Ковальчук В.В., Дроздова М.С. Взгляд специалистов из красной зоны на особенности патогенетической терапии и реабилитации пациентов с COVID-19 и неврологическими заболеваниями // Эффективная фармакотерапия. – 2021. – Т. 17, № 22. – С. 10-17. [Koval`chuk V.V., Drozdova M.S. *E`ffektivnaya farmakoterapiya*. The effective pharmacotherapy. – 2021. – V. 17, N 22. – P. 10-17. (in Russian)]
5. Лукьянчиков В.А., Шатохина Ю.И., Удодов Е.В., Токарев А.С., Полунина Н.А., Кудряшова Н.Е., Крылов В.В. Оценка перфузии головного мозга у пациентов с гемодинамическим ишемическим инсультом и реконструктивными вмешательствами на брахиоцефальных артериях // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2016. – Т.97, № 6. – С. 365-372. [Luk`janchikov V.A., Shatohina Ju.I., Udodov E.V., Tokarev A.S., Polunina N.A., Kudrjashova N.E., Krylov V.V. *Vestnik rentgenologii i radiologii*. Journal of radiology. – 2016. – T.97, N 6. – P. 365-372. (in Russian)]
6. Симоненко В.В., Вакал Т.Н., Михалик Д.С., Жуков Г.В., Николаенкова Л.И. Неврологические осложнения после коронавирусной инфекции // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.20, №2. – С. 59-65. [Simonenko V.V., Vakal T.N., Mihalik D.S., Zhukov G.V.,

- Nikolaenkova L.I. *Vestnik Smolenskoj Gosudarstvennoj Medicinskoj Akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2020. – V. 20, N 2. – P. 59-65. (in Russian)]
7. Agarwal S., Conway J., Nguyen V. et al. Serial Imaging of Virus-Associated Necrotizing Disseminated Acute Leukoencephalopathy (VANDAL) in COVID-19 // *AJNR*. American Journal of Neuroradiology. – 2021. – V. 42, N 2. – P. 279-284.
 8. Ahmad I., Rathore F.A. Neurological manifestations and complications of COVID-19: a literature review // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2020. – V. 77. – P. 8-12.
 9. Ali S.F., Hubert G.J., Switzer J.A. et al. Validating the telestroke mimic score // *Stroke*. – 2018. – V. 49, N 3. – P. 688-692.
 10. Boss S.M., Moustafa R.R., Moustafa M.A. et al. Lesion homogeneity on diffusion-weighted imaging is a marker of outcome in acute ischemic stroke // *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. – 2019. – V. 55, N 1. – P. 59.
 11. Bridwell R., Long B., Gottlieb M. Neurologic complications of COVID-19 // *The American journal of emergency medicine*. – 2020. – V. 38, N 7. – P. 1549.e3–1549.e7.
 12. Brunser A.M., Illanes S., Lavados P.M. et al. Exclusion criteria for intravenous thrombolysis in stroke mimics: An observational study // *Journal of stroke and cerebrovascular diseases: the official journal of National Stroke Association*. – 2013. – V. 22, N 7. – P. 1140-1145.
 13. Carod-Artal F.J. Neurological complications of coronavirus and COVID-19 // *Revista de neurologia*. – 2020. – V. 70, N 9. – P. 311-322.
 14. Chernyshev O.Y., Martin-Schild S., Albright K.C. et al. Safety of tPA in stroke mimics and neuroimaging-negative cerebral ischemia // *Neurology*. – 2010. – V. 74, N 17. – P. 1340-1345.
 15. Chou S.H.Y., Beghi E., Helbok R. et al. Global Incidence of Neurological Manifestations Among Patients Hospitalized With COVID-19 – A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium // *Journal of the American Medical Association Network Open*. – 2021. – V.4, N 5. – e2112131.
 16. Fernandes P.M., Whiteley W.N., Hart S.R. et al. Strokes: Mimics and chameleons // *Practical neurology*. – 2013. – V. 13, N 1. – P. 21-28.
 17. Forster A., Griebe M., Wolf M.E. et al. How to identify stroke mimics in patients eligible for intravenous thrombolysis? // *Journal of neurology*. – 2012. – V. 259, N 7. – P. 1347-1353.
 18. Gibson L.M., Whiteley W. The differential diagnosis of suspected stroke: a systematic review // *The journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*. – 2013. – V.43, N2. – P. 114-118.
 19. Helms J., Kremer S., Merdji H. et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection // *The New England journal of medicine*. – 2020. – V. 382, N 23. – P. 2268-2270.
 20. Hess D.C., Audebert H.J. The history and future of telestroke // *Nature reviews. Neurology*. – 2013. – V. 9, N 6. – P. 340-350.
 21. Libman R.B., Wirkowski E., Alvir J., Rao T.H. Conditions that mimic stroke in the emergency department. Implications for acute stroke trials // *Archives of neurology*. – 1995. – V. 52, N 11. – P. 1119-1122.
 22. Malhotra K., Liebeskind D. Overview of neuroimaging of stroke // *Primer on cerebrovascular diseases*. – Amsterdam: Elsevier, 2017. – P. 676-685.
 23. Mao L., Jin H., Wang M., et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China // *JAMA Neurology*. – 2020. – V. 77, N 6. – P. 683-690.
 24. McClelland G., Rodgers H., Flynn D. et al. The frequency, characteristics and aetiology of stroke mimic presentations: a narrative review // *European journal of emergency medicine: official journal of the European Society for Emergency Medicine*. – 2019. – V. 26, N 1. – P. 2-8.
 25. Ross Russell A.L., Hardwick M., Jeyantham A. et al. Spectrum, risk factors and outcomes of neurological and psychiatric complications of COVID-19: a UK-wide cross-sectional surveillance study // *Brain Communications*. – 2021. – V.3, N3. – P.168.
 26. Saver J.L., Fonarow G.C., Smith E.E. et al. Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke // *Journal of the American Medical Association*. *JAMA*. – 2013. – V. 309, N 23. – P. 2480-2488.
 27. Wang Y., Zhou Z., Ding S. FLAIR vascular hyperintensity-DWI mismatch most likely to benefit from recanalization and good outcome after stroke // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – V. 99, N 2. – P.e18665.
 28. Zirpe K.G., Dixit S., Kulkarni A.P. et al. Pathophysiological Mechanisms and Neurological Manifestations in COVID-19 // *Indian Society of Critical Care Medicine*. – 2020. – V. 24, N 10. – P.975-980.

Информация об авторах

Рамазанов Ганипа Рамазанович – кандидат медицинских наук, заведующий научным отделением неотложной неврологии и восстановительного лечения ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы». E-mail: ramazanovgr@sklif.mos.ru

Шарифов Руслан Аллахверди Оглы – врач-невролог неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы». E-mail: SharifovRA@sklif.mos.ru

Ахматханова Лиана Хаваж-Баудиновна – преподаватель учебного отдела, младший научный сотрудник отделения неотложной неврологии и восстановительного лечения, врач-невролог неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы». E-mail: liana.akhmatkhanova@mail.ru

Коригова Хеди Валерьевна – младший научный сотрудник отделения неотложной неврологии и восстановительного лечения, врач-невролог неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы». E-mail: KorigovaNV@sklif.mos.ru

Магомедов Тимур Абдурахманович – врач-невролог неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы». E-mail: MagomedovTA@sklif.mos.ru

Каниболоцкий Александр Алексеевич – кандидат медицинских наук, заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы». E-mail: kanibolotskiyAA@sklif.mos.ru

Петриков Сергей Сергеевич – доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор. Директор ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы». E-mail: petrikovss@sklif.mos.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.33+616.345

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2022.4.6 EDN: OSAPAV

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНЫЙ КОЛИТ В ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОМ ОТДЕЛЕНИИ© Дехнич Н.Н.¹, Скрипченко К.С.², Молотков А.О.¹, Андреева О.В.³, Тряпышко А.А.¹¹ Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской 28² Центральная районная больница Боровского района, Россия, 249010, Калужская область, Боровск, ул. 1 Мая 51, стр. 1³ Смоленский областной институт патологии, Россия, 214000, Смоленск, пр. Гагарина 27*Резюме*

Цель. Проанализировать клинический случай пациента М. 1970 года рождения с диагнозом «Псевдомембранозный колит».

Методика. Проведение опроса, физического обследования, ретроспективного анализа медицинской документации, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования пациента М. 1970 года рождения с гистологически верифицированным диагнозом псевдомембранозный колит.

Результаты. В статье представлен клинический случай псевдомембранозного колита у пациента, перенесшего клиническую смерть. Пациент находился в кардиологическом стационаре г. Санкт-Петербурга для проведения реперфузионной операции по поводу инфаркта миокарда, где ему проводилась антибактериальная терапия. После выписки из кардиологического стационара пациент с ухудшением состояния госпитализирован в пульмонологический стационар г. Смоленска с диагнозом левосторонняя нижнедолевая пневмония, антибактериальная терапия продолжена. Состояние больного стремительно ухудшалось вплоть до развития инфекционно-токсического шока, переведен в отделение реанимации. Пациенту выполнена колоноскопия с последующим гистологическим исследованием биоптатов толстой кишки, в ходе которой верифицирован диагноз «Псевдомембранозный колит». После коррекции лечения состояние пациента значительно улучшилось.

Заключение. Псевдомембранозный колит является одним из тяжелых осложнений антибиотикотерапии. Своевременная диагностика и лечение инфекции *Clostridium difficile* может предотвратить серьезные осложнения антимикробной терапии.

Ключевые слова: псевдомембранозный колит, антибиотикотерапия, ванкомицин, *Clostridium difficile*

CLINICAL CASE: PSEUDOMEMBRANOUS COLITISDekhnich N.N.¹, Skripchenko K.S.², Molotkov A.O.¹, Andreeva O.V.³, Tryapysenko A.A.¹¹ Smolensk State Medical University, Krupskoy St., 28, Smolensk, 214019, Russia² Central Regional Hospital of Borovsky district, Russia, 249010, Kaluga region, Borovsk, st. May 1, 51, str. 1³ Smolensk Regional Institute of Pathology, 27, Gagarin Ave., 214018, Smolensk, Russia*Abstract*

Objective. To analyze the clinical case of patient M. born in 1970 with a diagnosis of pseudomembranous colitis.

Methods. Interview, physical examination of the patient, retrospective analysis of medical records, data from laboratory and instrumental investigation methods.

Results. The article presents a clinical case of pseudomembranous colitis in a patient who has undergone clinical death. The patient was in the cardiology department, where he underwent a reperfusion operation, followed by antibiotic therapy. The patient was discharged from the hospital. On the same day, the patient's condition worsened and he was hospitalized in a pulmonological department with a diagnosis of left-sided lower lobe pneumonia. Antibacterial therapy continued. The patient's condition rapidly

deteriorated up to infectious-toxic shock. The patient was transferred to the intensive care unit. The diagnosis of pseudomembranous colitis was verified by colonoscopy and examination of colon biopsies. After correction of the treatment, the patient's condition improved.

Conclusion. Pseudomembranous colitis is one of the severe complications of antimicrobial therapy. Early diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infection can prevent serious complications of antimicrobial therapy.

Keywords: pseudomembranous colitis, antimicrobial therapy, vancomycin, *Clostridium difficile*

Введение

Псевдомембранозный колит – это воспалительное заболевание толстой кишки, преимущественно ассоциированное с инфекцией *Clostridium difficile* (*C. difficile*), проявляющиеся в виде возникновения диареи, лихорадки, боли в животе, лейкоцитоза и характеризующиеся выявлением при эндоскопическом исследовании плотно спаянных с подлежащей слизистой оболочкой желто-зеленых и/или кремовых наложений (псевдомембран) [2]. *C. difficile* – грамположительная, анаэробная палочка, которая широко представлена в желудочно-кишечном тракте человека и животных, а также в окружающей среде [1]. *C. difficile*-ассоциированные заболевания характеризуются значительным многообразием клинической картины: от диареи легкой степени до тяжелой диареи с осложнениями в виде тяжелого илеита, токсического мегаколона, инфекционно-токсического шока, перфорации кишки с последующим перитонитом. В мире наблюдается рост заболеваемости инфекцией *C. difficile* [3, 4, 5, 6, 7, 8]. Колонизация кишечника *C. difficile* встречается у 5% взрослых и 15-70% младенцев, при этом у госпитализированных пациентов и в домах престарелых колонизация *C. difficile* в несколько раз выше [10]. Для развития *C. difficile*-ассоциированных заболеваний необходимо нарушение кишечной микробиоты с последующей колонизацией толстой кишки *C. difficile*. Ключевым фактором, нарушающим кишечную микробиоту, является прием антибактериальных препаратов. Прием клиндамицина, пенициллинов, фторхинолонов и цефалоспоринов способствует возникновению *C. difficile*-ассоциированных заболеваний, в том числе псевдомембранозного колита [9].

Методика

Проведение опроса, физического обследования, ретроспективного анализа медицинской документации, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования пациента М. 1970 г.р. с гистологически верифицированным диагнозом «Псевдомембранозный колит».

Описание клинического случая

Пациент М., 1970 г.р., поступил в пульмонологическое отделение областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая больница №1» г. Смоленска (ОГБУЗ КБ №1) с жалобами на повышение температуры тела до 38°C, выраженную общую слабость, редкий сухой кашель, периодически жидкий стул с примесью слизи до 3-5 раз в сутки.

Из анамнеза известно, что пациент страдает артериальной гипертензией более 10 лет, антигипертензивные препараты постоянно не принимает. Не курит, алкоголь не употребляет, в 2011 г. перенес острый инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка. Повторный острый инфаркт миокарда случился в апреле 2022 г., в связи с чем на базе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова проведена операция – аортокоронарное шунтирование правой ветви, задней межжелудочковой ветви правой коронарной артерии, маммарокоронарное шунтирование передней межжелудочковой ветви в условиях искусственного кровообращения и кардиоopleгии. Оперативное вмешательство прошло успешно, но в послеоперационном периоде развилось осложнение – кровотечение в зоне операционного поля и гемотампонада сердца, в связи с чем 27 апреля 2022 г. была проведена рестернотомия, открытый массаж сердца, ревизия, гемостаз,

устранение тампонады сердца и санация полости перикарда в условиях искусственного кровообращения. Во время проведения оперативного вмешательства пациент перенес клиническую смерть. В стационаре больной получал антибактериальную терапию: фосфомицин, меропенем и ванкомицин (продолжительность, дозы и кратность в выписном эпикризе не указаны), 20 мая 2022 г. был выписан с улучшением на амбулаторное долечивание. По возвращению в г. Смоленск общее состояние пациента ухудшилось, был госпитализирован в пульмонологическое отделение ОГБУЗ КБ №1.

При объективном осмотре состояние больного тяжелое за счет основной и сопутствующей патологии. Телосложение нормостеническое, индекс массы тела 32,53 кг/м², распределение подкожно-жировой клетчатки равномерное, оволосение по мужскому типу, температура тела 36,2°C. Кожные покровы бледные, сухие, чистые, тургор снижен, периферических отеков нет. Щитовидная железа не увеличена, периферические лимфоузлы не пальпируются. Костно-мышечная система внешне не изменена. Дыхание через нос свободное, грудная клетка внешне не изменена, границы легких слева уменьшены за счет экссудативного плеврита. При аускультации легких дыхание везикулярное, ослаблено в левом нижней отделе, выслушиваются сухие рассеянные хрипы, частота дыханий 18/мин. Прекардиальная область внешне не изменена, границы относительной сердечной тупости также не изменены. При аускультации сердца тоны ритмичны, шумов нет, частота сердечных сокращений 100/мин., артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, печень не увеличена. Мочеиспускание нормальное, безболезненное, цвет мочи желтый. Стул жидкий, коричневый с примесью слизи до 5 раз в сутки.

При поступлении выполнена мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (МСКТ ОГК). Состояние пациента было расценено как левосторонняя нижнедолевая пневмония, осложненная плевритом.

После госпитализации пациент был обследован по плану отделения: анализы крови (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, профиль глюкозы, прокальцитонинный тест, КЩС, лактат), анализы мочи (общий анализ мочи, альфа-амилаза мочи), анализ асцитической жидкости (на альфа-амилазу, микрофлору и чувствительность к антибиотикам), ПЦР мазок из носо- и ротоглотки на COVID-19, анализ плевральной жидкости (общий анализ, посев на микрофлору и чувствительность к антибиотикам, цитологическое исследование), инструментальные методы исследования (ЭКГ в динамике, Эхо-КГ в динамике, МСКТ ОГК в динамике, МСКТ ОБП в динамике, УЗИ ОБП, почек, плевральных полостей в динамике, видеоколоноскопия с множественной биопсией).

В отделении пациент получал цефотаксим 2 г 2 раза в сутки внутривенно. На фоне лечения состояние пациента ухудшалось: диарея участилась до 7 раз в сутки, время от времени, в кале появлялась примесь алой крови, прогрессивно снижалась АД до 80/58 мм рт. ст., появились боли в эпигастриальной области, потливость. Для дальнейшего лечения пациент переведен в реанимационное отделение с диагнозом «Шок смешанной природы, тромбоэмболический синдром (на фоне гиповолемии)». Пациент осмотрен инфекционистом, хирургом, клиническим фармакологом, нефрологом, неврологом, кардиологом – в сочетанную патологию вынесен предварительный диагноз «Энтероколит сложного генеза (на фоне предшествующей антибактериальной терапии), дисбактериоз». Пациенту было проведено в динамике ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, плевральных полостей. Патологии внутренних органов брюшной полости не обнаружено, в брюшной полости выявлена свободная жидкость в большом количестве, а также жидкость в левом плевральном синусе до 1000 мл. Проведена плевральная пункция. В анализе плевральной жидкости выявлены: белок 28,4 г/л, положительная реакция Ривальта, лейкоцитоз с преобладанием нейтрофилов, эритроцитоз. По данным Эхо-КГ имело место дилатация левых камер сердца, в меньшей степени правого предсердия, правый желудочек не расширен, общая сократительная способность снижена за счет зон гипокинезии в области средних и верхушечных сегментов передней стенки и МЖП, в области нижней стенки. Также отмечены недостаточность II-III степени митрального и II степени трикуспидального клапанов, умеренная легочная гипертензия, «следы» жидкости в полости перикарда. В ходе видеоколоноскопии установлено, что слизистая осмотренных отделов толстой кишки тотально покрыта фибрином, связанным со слизистой. При попытках отделения от стенки кишки слизистая выражено кровоточит. В прямой и нижней трети сигмовидной кишки слизистая имеет «бугристый вид», в нижней трети прямой кишки (5 см от ануса) обнаружены два эпителиальных образования умеренной плотности, слизистая здесь не визуализируется за счет фибрина, выражено кровоточит при биопсии.

Для морфологического исследования фрагменты слизистой прямой кишки направлены в гистологическую лабораторию отделения клинической патологии №1 ОГБУЗ «СОИП». После фиксации в 10% формалине и стандартной гистологической проводки, препараты окрашены гематоксилином и эозином. Были выявлены микроскопические изменения разной степени выраженности в исследованных фрагментах. Практически во всех срезах имел место некроз эпителия верхних отделов крипт со скоплением фибрина и большого количества полиморфноядерных лейкоцитов в данных зонах (рис. 1). Повреждение часто распространялось на несколько крипт, где также видны зоны некроза эпителия, слой слизи, фибрина с примесью полиморфноядерных лейкоцитов на поверхности. Собственная пластинка слизистой отечна с полиморфноклеточной воспалительной инфильтрацией, отдельные железы или группы желез кистозно расширены за счет накопления фибрина в их просвете. Эпителий желез десквамирован (рис. 2, 3). Также имелись зоны диффузного повреждения слизистой прямой кишки – слизистая пропитана фибрином, обильно инфильтрирована полиморфноядерными лейкоцитами, железы кистозно расширены, без эпителиальной выстилки, в просвете характерный фибринозный экссудат (рис. 4).

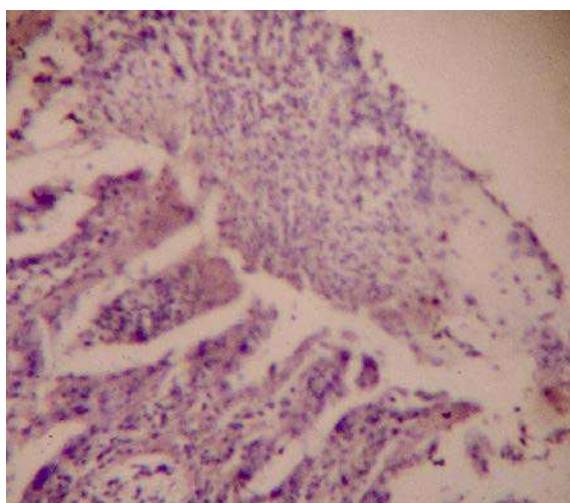


Рис. 1. Некроз эпителия верхних отделов крипт, обилие нейтрофилов и фибрина в зоне повреждения. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

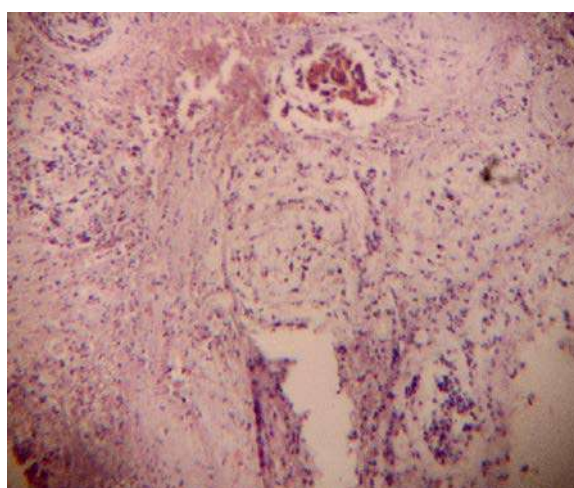


Рис. 2. Некроз нескольких крипт, обилие фибрина и полиморфноядерных лейкоцитов на поверхности слизистой и в просвете желез. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

По результатам лабораторных методов обследования отмечались значимые отклонения от нормы: повышение Д-димера до 6,64 мг/л, СРБ до 642,4 мг/л, креатинина крови до 439 ммоль/л, прокальцитонина более 10 нг/мл, лейкоцитов $22,13 \times 10^9$ /л, альфа-амилазы мочи 777 г/л, диастазы крови до 207,1 г/л, снижение общего белка крови до 42,5 г/л (альбумина до 17,4 г/л), анемия (эритроциты $3,16 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 93 г/л), тромбоцитопения (111×10^9 /л) и электролитные

нарушения. При исследовании кала – роста патогенных энтеробактерий выявлено не было. Анализы кала на дизентерийную группу, тифопаратифозную группу – отрицательны. Проведен антигенный тест кала на токсин А и токсин В *C. difficile* – результат положительный.

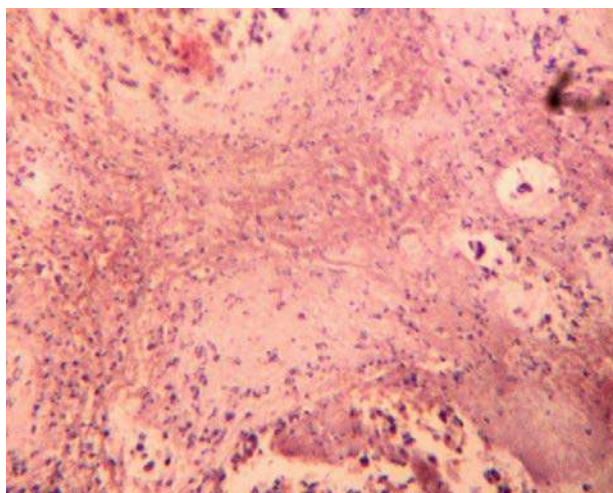


Рис. 3. Выраженный отек, воспалительная инфильтрация, обилие фибрина в зонах повреждения крипт. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

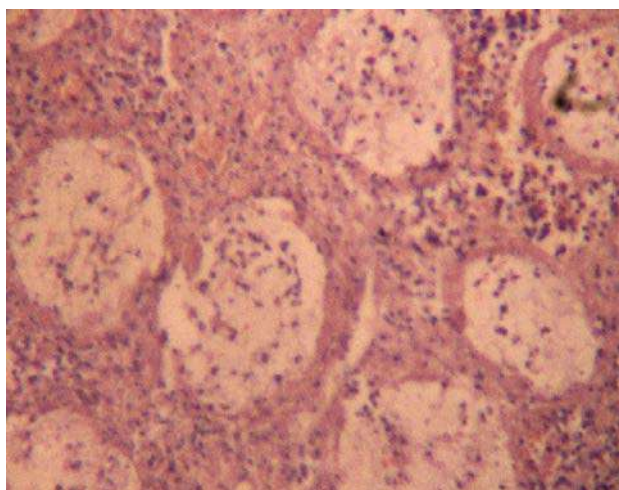


Рис. 4. Некроз слизистой прямой кишки, малоструктурные железы с фибринозным экссудатом в просвете. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

Для определения дальнейшей тактики ведения был собран консилиум, пациенту, с учетом данных гистологического исследования, установлен диагноз «*C. difficile*-ассоциированная болезнь, осложненное течение. Псевдомембранозный колит. Полиорганная недостаточность». В соответствии с клиническим диагнозом рекомендованы ванкомицин 500 мг 4 раза в сутки внутрь и 500 мг 4 раза в сутки в клизмах, метронидазол 250 мг 3 раза в сутки внутрь, продолжить смекту, пробиотики, ввести свежзамороженную плазму до 1 литра в сутки под контролем гемодинамических и лабораторных показателей.

На фоне лечения гемодинамика стабилизировалась, пациент стал обходиться спустя 10 дней терапии без инотропной поддержки, но сохранялась гипопроteinемия, коагулопатия, частота стула до 6 раз в сутки. Отмечались значимые улучшения лабораторных показателей: СРБ 16,5 мг/л, креатинин крови 109 ммоль/л, прокальцитонин менее 0,5 нг/мл, лейкоциты $3,2 \times 10^9$ /л, диастаза крови до 147,2 г/л, общий белок крови 50,6 г/л, эритроциты $3,49 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 105 г/л, тромбоциты 121×10^9 /л, натрий 146 ммоль/л, хлор 100,0 ммоль/л, калий 4,07 ммоль/л, ПТИ 70,0%, ПТВ 12,5 сек, МНО 1,16, АЧТВ 25,6 сек. Для дальнейшего лечения и обследования пациент переведен в гастроэнтерологическое отделение.

Обсуждение клинического случая

Как известно, основным фактором риска развития *C. difficile*-ассоциированных заболеваний является длительная антибактериальная терапия и, как ее следствие, угнетение облигатной анаэробной микрофлоры кишечника. Есть данные о том, что в период приема антибактериальных препаратов и в течение 4-х недель после их отмены риск *C. difficile*-ассоциированных заболеваний повышается в 8-10 раз, в последующие 2 месяца в 3 раза [10]. В случае пациента М. антибактериальная терапия по объективным причинам была длительной, что вероятно и послужило основным фактором колонизации толстого кишечника *C. difficile* с последующим развитием псевдомембранозного колита. Колонизируя слизистую кишечника, *C. difficile* выделяет токсины, такие как белковые экзотоксины, а также токсин А и токсин В. Токсичные субстанции обладают цитотоксической активностью, вызывают гибель энтероцитов, а также способствуют повышению сосудистой проницаемости, что стимулирует выделение жидкости в просвет кишечника и нарушает барьерную функцию слизистой. Воспалительный экссудат представляет собой смесь фибрина, слизи и некротического детрита, плотно прилегая к участкам повреждения слизистой, формирует так называемые псевдомембраны [9]. Воспалительные изменения, как правило, ограничиваются слизистой толстой кишки, тонкая кишка в процесс вовлекается редко. Клиническая картина псевдомембранозного колита у данного пациента стремительно нарастала, вплоть до появления признаков инфекционно-токсического шока. С помощью объективного обследования, лабораторных и инструментальных методов исследования, были исключены заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной системы. По данным видеокolonоскопии с биопсией и последующим гистологическим исследованием фрагментов толстой кишки клинический диагноз был подтвержден. В ходе гистологического исследования в слизистой оболочке прямой кишки были выявлены изменения, характерные для псевдомембранозного колита: некроз эпителия крипт, массивные скопления фибрина, муцина и нейтрофилов (структурная основа псевдомембран) в поверхностных слоях собственной пластинки, повреждение и расширение крипт за счет накопления воспалительного экссудата. После верификации клинического диагноза назначена схема лечения для осложненного течения *C. difficile*-ассоциированной болезни в соответствии с рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации: ванкомицин и метронидазол внутрь в комбинации с ванкомицином per rectum [2]. В процессе лечения состояние пациента прогрессивно улучшалось: стабилизировались показатели гемодинамики, оксигенации, лабораторные показатели крови.

Заключение

Пациенты, получавшие antimicrobные препараты (цефалоспорины, а также ванкомицин), имеющие тяжелую сопутствующую патологию, длительно пребывающие в стационаре, имеют высокий риск развития инфекции *C. difficile*. Впервые возникшая необъяснимая диарея с жидким стулом ≥ 3 раза в сутки в течение 24 часов у таких больных требует тестирования на *C. difficile* в кале доступным методом. В пользу тяжелого течения *C. difficile*-ассоциированной болезни и развития псевдомембранозного колита свидетельствует гипотензия или шок, что требует назначения ванкомицина 500 мг 4 раза в сутки внутрь в комбинации с ректальным введением ванкомицина 500 мг на 100 мл 0,9% NaCl и внутривенным или оральным назначением метронидазола 250-500 мг 3 раза в сутки.

Особенностью данного клинического случая является быстрое прогрессирование заболевания с необходимостью лечения пациента в отделении интенсивной терапии. Своевременно установленный диагноз с выявлением этиологического фактора развития гиповолемического шока привел к успешному выбору необходимой схемы лечения и стабилизации состояния пациента, что позволило избежать субтотальную колэктомия.

Литература (references)

1. Дорофеев А.Э., Дядык Е.А., Рассохина О.А. Псевдомембранозный колит: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение // Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология. – 2011. – Т.3, №375. – С. 5-8. [Dorofeev A.E., Dyadyk E.A., Rassokhina O.A. *Novosti mediciny i farmacii. Gastroenterologiya. News of Medicine and Pharmacy. Gastroenterology.* – 2011. – V.3, N375. – P. 5-8. (in Russian)]

2. Ивашкин В.Т., Юшук Н.Д., Маев И.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению Clostridium difficile-ассоциированной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т.26, №5. – С. 56-65. [Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Maev I.V. i dr. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2016. – V.26, N5. – P. 56-65 (in Russian)]
3. Burke K.E., Lamont J.T. Clostridium difficile infection: a worldwide disease // Gut and Liver. – 2014. – V.8. – P. 1-6.
4. Kim Y.S., Han D.S., Kim Y.H., et al. Incidence and clinical features of Clostridium difficile infection in Korea: a nationwide study // Epidemiology and Infection. – 2013. – V.141. – P.189-194.
5. Kuijper E.J., Coignard B., Tüll P. ESCMID Study Group for Clostridium difficile; EU Member States; European Centre for Disease Prevention and Control. Emergence of Clostridium difficile-associated disease in North America and Europe // Clinical Microbiology and Infection. – 2006. – V.12. – P. 2-18.
6. Lee J.H., Lee S.Y., Kim Y.S., et al. The incidence and clinical features of Clostridium difficile infection; single center study // The Korean Journal of Gastroenterology. – 2010. – V.55. – P. 175-182.
7. McDonald L.C., Killgore G.E., Thompson A., et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of Clostridium difficile // The New England Journal of Medicine. – 2005. – V.353. – P. 2433-2441.
8. Pépin J., Valiquette L., Alary M.E., et al. Clostridium difficile-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity // Canadian Medical Association Journal. – 2004. – P. 171:466-472.
9. Farooq P. D., Urrunaga, N. H., Tang, D. M., von Rosenvinge, E. C. Pseudomembranous colitis // Disease-a-month. – 2015. – V.61, N.5. – P. 181-206.
10. Leffler D. A., Lamont J.T. Clostridium difficile Infection // The New England journal of medicine. – 2015. – V.373, N.3. – P. 287-288.

Информация об авторах

Дехнич Наталья Николаевна – доктор медицинских наук, проректор по дополнительному профессиональному образованию и развитию регионального здравоохранения, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: n.dekhnich@mail.ru

Скрипченко Кристина Станиславовна – врач-терапевт терапевтического отделения ГБУЗ КО «ЦРБ Боровского района». E-mail: kristina.skripchenko2011@yandex.ru

Молотков Артем Олегович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: artem-new@mail.ru

Андреева Ольга Валентиновна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением клинической патологии №1 ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии». E-mail: a9043652916@yandex.ru

Тряпшико Андрей Андреевич – ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dron9412@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.24

З.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2022.4.7 EDN: OXKZFL

ВЫЯВЛЕНИЕ ГРУПП ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛЕГОЧНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ© Пунин Д.А., **Милягин В.А.**, Пунин А.А.*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Выявить группы повышенного сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХОБЛ за счет повышенной артериальной ригидности в зависимости от показателей легочной вентиляции.

Методика. Было обследовано 110 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с использованием спирометрии и бодиплетизмографии для оценки параметров легочной вентиляции для выделения групп пациентов по тяжести обструктивных нарушений, по наличию статической гиперинфляции легких и «воздушных ловушек». Метод объемной сфигмографии был использован для измерения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса CAVI и модифицированного сердечно-лодыжечного сосудистого индекса CAVIO, характеризующих морфологический компонент артериальной ригидности.

Результаты. Был выявлен рост артериальной ригидности преимущественно за счет морфологического компонента по мере прогрессирования бронхиальной обструкции, развития статической гиперинфляции и «воздушных ловушек». У пациентов с бронхиальной обструкцией крайне тяжелой степени наблюдались резко повышенные значения CAVI и CAVIO, в полтора раза чаще выявлялось повышение CAVI до критического значения, равного 9, в сравнении с пациентами с менее выраженными дыхательными нарушениями.

Заключение. Резкое повышение артериальной ригидности у пациентов с ХОБЛ наблюдается при крайне тяжелых нарушениях легочной вентиляции, при наличии гиперинфляции легких и «воздушных ловушек», что позволяет отнести этих пациентов в группу повышенного риска по неблагоприятному течению сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, бодиплетизмография, спирометрия, артериальная ригидность, объемная сфигмография, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, CAVI, CAVIO

IDENTIFICATION OF HIGH CARDIOVASCULAR RISK IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE PATIENTS BY THE PARAMETERS OF PULMONARY VENTILATIONPunin D.A., **Milyagin V.A.**, Punin A.A.*Smolensk State Medical University, 28, Krupskaya St., 214019, Smolensk, Russia**Abstract*

Objective. To identify groups of high cardiovascular risk due to increased arterial stiffness in patients with COPD depending on the parameters of pulmonary ventilation.

Methods. Spirometry and body plethysmography were performed in 110 COPD patients to assess pulmonary ventilation parameters and divide the patients into groups by the severity of obstructive disorders, by the presence of static pulmonary hyperinflation and “air trapping”. Volume Sphygmography was done to measure cardio-ankle vascular index (CAVI) and modified cardio-ankle vascular index (CAVIO) both characterizing the morphological component of arterial stiffness.

Results. An increase in the severity of bronchial obstruction, development of static hyperinflation and “air trapping” were followed by an increase in arterial stiffness mainly due to the morphological component. Patients with extremely severe bronchial obstruction had notably increased values of CAVI and CAVIO; an increase in CAVI to a critical value of 9 was revealed by one and a half times as often as in patients with milder respiratory disorders.

Conclusion. Markedly increased arterial stiffness is observed in COPD patients with extremely severe obstructive disorders, in the presence of static pulmonary hyperinflation and “air trapping” that makes it possible to classify these patients into the group of high cardiovascular risk COPD patients.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, body plethysmography, spirometry, arterial rigidity, volume sphygmography, cardio-ankle vascular index, CAVI, CAVIO

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы занимают одну из лидирующих позиций в структуре сопутствующей патологии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), определяют более тяжелое течение заболевания, повышают риски повторных обострений и являются одной из основных причин летальности этой категории пациентов [3, 6, 16, 20, 24]. Повышение артериальной ригидности – один из распространенных патологических процессов у пациентов с ХОБЛ [1, 2, 7] – рассматривается в качестве предиктора смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [7, 25].

С практической точки зрения представляет интерес выделение наиболее информативных показателей легочной функции и их критических значений, при которых наблюдается рост артериальной ригидности, приводящий к повышению сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХОБЛ. Выявление групп высокого риска позволит своевременно провести диагностические мероприятия по выявлению сердечно-сосудистых заболеваний и провести коррекцию лечения в ходе диспансерного наблюдения за пациентами с ХОБЛ.

Цель работы: выявить группы повышенного сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХОБЛ за счет повышенной артериальной ригидности в зависимости от показателей легочной вентиляции.

Методика

Было обследовано 110 пациентов с ХОБЛ на базе ОГБУЗ КБ №1 и ОГБУЗ СОКБ г. Смоленска. Критерии включения пациентов в исследование были следующими: наличие установленного диагноза ХОБЛ, возраст пациентов более 40 лет, отношение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) менее 70 %.

Критерии исключения: отсутствие кооперации пациента при проведении исследований, наличие мерцательной аритмии, уровень лодыжечно-брахиального индекса (АВІ) менее 0,95.

Уровень табачной нагрузки определялся со слов пациента и выражался в количестве пачка/лет. Параметры легочной вентиляции измерялись через 20 минут после приема препарата «Сальбутамол» 400 мкг. Всем пациентам была выполнена спирометрия для оценки степени тяжести обструктивных нарушений, 78 пациентам была выполнена бодиплетизмография (Jaeger MasterScreenBody, Германия). При проведении бодиплетизмографии определялись жизненная емкость легких (ЖЕЛ), наличие статической гиперинфляции легких и наличие воздушных ловушек. Критерием наличия статической гиперинфляции выступало повышение функциональной остаточной емкости легких (ФОЕ) более 140 %. Для определения наличия воздушных ловушек использовались следующие параметры: остаточный объем легких (ООЛ) и отношение ООЛ к общей емкости легких (ОЕЛ) – ООЛ/ОЕЛ. Одновременное повышение ООЛ более 140 % и значение ООЛ/ОЕЛ, превышающее должное более чем на 8%, указывали на наличие воздушных ловушек.

Для оценки параметров артериальной ригидности всем пациентам была выполнена объемная сфигмография на аппарате Vasera VS-1500 (Fukuda Denshi, Япония). При проведении исследования определялись брахиальное систолическое (САД_б), диастолическое (ДАД_б) и пульсовое (ПАД_б) артериальное давление; лодыжечное систолическое (САД_л), диастолическое (ДАД_л) и пульсовое (ПАД_л) артериальное давление; сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI), лодыжечно-брахиальный индекс (АВІ), скорость распространения пульсовой волны на участке от устья аорты до артерий голени (СРПВ_{ао-л}). Вышеперечисленные параметры определялись с правых и с левых конечностей. Для анализа использовалось большее значение CAVI и систолического артериального давления. Диастолическое и пульсовое артериальное давление соответствовали анализируемому систолическому артериальному давлению.

CAVI – показатель артериальной ригидности, характеризующий в большей степени ее морфологический компонент. Несмотря на то, что золотым стандартом определения артериальной ригидности является измерение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), данный метод не лишен недостатков, основным из которых является зависимость СРПВ от уровня артериального давления на момент исследования [5, 12]. Зависимость CAVI от уровня артериального давления выражена в меньшей степени [9, 19].

ABV представляет собой отношение САД_л к САД_б. Пациенты с уровнем ABV менее 0,95 исключались из исследования, так как в этом случае имела высокая вероятность стенозирующего атеросклероза нижних конечностей, что является ограничением для корректной оценки результатов исследования [19].

В связи с наличием публикаций о зависимости CAVI от напряжения артериальной стенки [18] был рассчитан скорректированный показатель CAVI0. CAVI0 представляет собой CAVI, приведенный к референтному артериальному давлению, что позволяет нивелировать влияние давления и напряжения артериальной стенки [21, 22].

Всем пациентам была проведена пульсоксиметрия (пульсоксиметр Армед УХ302, Россия). Измерение сатурации крови (SpO₂) проводилось утром, до приема бронхолитиков, после 10 минутного отдыха.

Все показатели представлены в виде медианы с указанием межквартильного интервала. Статистическая обработка была выполнена с применением программы Statistica 10. Для проведения сравнения двух групп был применен критерий Манна-Уитни с аппроксимацией распределения Манна-Уитни Z-распределением для вычисления р-значения. При сравнении трех и более групп использовался критерий Краскела-Уоллиса. При выявлении различий методом Краскела-Уоллиса парные апостериорные сравнения проводились с использованием критерия Данна. Сравнение бинарных величин проводилось с использованием точного критерия Фишера. Для оценки влияния фактора на исход рассчитывался относительный риск (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ95). Проверка статистических гипотез проводилась на уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

При проведении объемной сфигмографии у 17 пациентов было выявлено двустороннее снижение ABV менее 0,95, эти пациенты были исключены из исследования. Остальные 93 пациента составили исследуемую группу. Характеристика исследуемой группы – 86 мужчин и 7 женщин с ХОБЛ в возрасте 62 [58; 67] лет. Уровень табачной нагрузки составил 50 [38; 63] пачка/лет. Выраженность одышки по данным mMRC шкалы была равна 2 [1; 3] баллам. У 63 (67,7%) пациентов по данным анамнеза и по результатам обследования была выявлена артериальная гипертензия (АГ). Уровень SpO₂ составил 95 [93; 96] %, дыхательная недостаточность (SpO₂ < 95%) была выявлена у 40 (42%) больных. Результаты спирометрии и бодиплетизмографии представлены в таблице 1. Результаты объемной сфигмографии представлены в табл. 2.

Таблица 1. Показатели спирометрии (n=93) и бодиплетизмографии (n=78) у пациентов с ХОБЛ на фоне применения Сальбутамола 400 мкг

Показатель	Абсолютное значение	Относительное значение, %
ФОЕ, л	5,4 [5,0; 6,1]	156 [142; 177]
ООЛ, л	4,4 [3,9; 4,9]	186 [161; 209]
ОЕЛ, л	8,5 [7,8; 9,4]	128 [120; 141]
ООЛ/ОЕЛ, %	52 [47; 58]	-
ЖЕЛ, л	4,0 [3,3; 4,6]	98 [85; 110]
ОФВ ₁ , л	1,56 [1,16; 1,85]	52 [40; 60]
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	48 [40; 54]	-

Примечание: Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала

Таблица 2. Показатели объемной сфигмографии у пациентов с ХОБЛ (n=93)

Параметр	Значение
САД _б , мм рт. ст.	135 [122; 146]

ДАД _б , мм рт. ст.	89 [81; 96]
ПД _б , мм рт. ст.	44 [37; 54]
САД _л , мм рт. ст.	144 [132; 160]
ДАД _л , мм рт. ст.	78 [72; 85]
ПД _л , мм рт. ст.	67 [56; 79]
АВІ	1,06 [1,01; 1,10]
САVІ	9,3 [8,8; 9,8]
СРПВ _{ао-л} , м/с	8,7 [8,1; 9,6]
САVІ0	13,7 [12,5; 15,6]

Примечание: Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала

Пациенты (n=93) были разделены на 4 группы по тяжести обструкции в соответствии с классификацией тяжести обструктивных нарушений ERS/ATS, 2005. В первой группе были объединены 20 пациентов с умеренными и легкими вентиляционными нарушениями, во вторую группу были отнесены 32 пациента с нарушениями средней тяжести, в третью группу – 27 пациентов с тяжелыми нарушениями, в четвертую группу вошли 14 пациентов с крайне тяжелыми дыхательными нарушениями.

Группы пациентов с различной выраженностью обструктивных нарушений были сопоставимы между собой по возрасту, уровню табачной нагрузки и количеству пациентов с артериальной гипертензией. Количество пациентов с АГ было следующим: 13 (65 %) в 1 группе, 23 (72%) в 2 группе, 18 (67%) во 3 группе, 9 (64%) в 4 группе. Группа пациентов с крайне тяжелыми обструктивными нарушениями отличалась более низким значением SpO₂. Характеристика групп пациентов представлена в табл. 3.

Таблица 3. Характеристика групп пациентов с различной выраженностью бронхиальной обструкции

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	P
Возраст, лет	62 [60; 65]	63 [59; 67]	64 [58; 68]	59 [56; 64]	0,4735
Пол, м/ж	19/1	29/3	24/3	14/0	–
Рост, см	173 [170; 176]	172 [169; 178]	170 [165; 175]	171 [169; 174]	0,4565
Масса тела ¹ , кг	75 [67; 88]	76 [71; 84]	70 [61; 79]	63 [54; 72]	0,0116
ИМТ ¹ , кг/м ²	25,9 [22,7; 28,4]	25,4 [23,6; 28]	23,4 [21,1; 27,9]	20 [18,6; 24,9]	0,0119
Табачная нагрузка, пачка/лет	49 [25; 66]	45 [34; 55]	50 [40; 66]	50 [41; 63]	0,4214
SpO ₂ ² , %	96 [95; 97]	95 [94; 96]	94 [93; 96]	93 [91; 94]	0,0001

Примечание: Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала. Статистический анализ проведен с использованием критерия Краскела-Уоллиса и апостериорных парных сравнений критерием Данна. ¹Различия статистически значимы между группами 2 и 4 при p < 0,05. ²Различия статистически значимы между группами 1 и 4, 2 и 4, 3 и 4 при p < 0,05

Группы пациентов с различной выраженностью бронхиальной обструкции не различались по уровню артериального давления. У пациентов с крайне тяжелыми нарушениями определялись значительно повышенные уровни САVІ и САVІ0 в сравнении с остальными группами. При этом у 13 (93%) пациентов из 4 группы наблюдалось повышение САVІ до критического значения, равного 9, что в полтора раза чаще в сравнении с объединенными 1, 2 и 3 группами (ОР=1,51 [ДИ95: 1,22-1,92]). СРПВ_{ао-л} не отличалась в группах пациентов (табл. 4).

На втором этапе исследования пациенты были разделены на 2 группы по наличию «воздушных ловушек» (табл. 5 и 6). Среди 78 пациентов, которым была проведена бодиплетизмография, наличие «воздушных ловушек» было выявлено у 64 (82,1%) пациентов. Группы пациентов с наличием и с отсутствием «воздушных ловушек» не отличались по возрасту и стажу курения. Уровень SpO₂ был сопоставим в этих группах. В группе пациентов с наличием «воздушных ловушек» было 44 (68,8%) пациента с АГ, 11 (78,6%) пациентов с АГ было выявлено в группе пациентов с отсутствием «воздушных ловушек». Разница в количестве пациентов с АГ была статистически не значима (p=0,2070).

Таблица 4. Результаты объемной сфигмографии у пациентов с ХОБЛ в зависимости от выраженности бронхиальной обструкции

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	P
------------	----------	----------	----------	----------	---

САД _б , мм рт. ст.	131 [122; 141]	141 [127; 146]	135 [119; 152]	126 [122; 141]	0,3909
ДАД _б , мм рт. ст.	91 [83; 96]	90 [82; 99]	85 [80; 95]	89 [79; 92]	0,6430
ПАД _б , мм рт. ст.	40 [35; 47]	47 [39; 55]	45 [40; 56]	39 [36; 51]	0,1171
САД _л , мм рт. ст.	145 [134; 155]	148 [136; 164]	145 [132; 165]	137 [118; 153]	0,3947
ДАД _л , мм рт. ст.	79 [74; 85]	79 [72; 85]	78 [71; 85]	77 [74; 85]	0,9690
ПАД _л , мм рт. ст.	65 [54; 71]	70 [59; 83]	69 [57; 79]	60 [51; 68]	0,2478
САVI ¹	9 [8,4; 9,5]	9,2 [8,9; 9,6]	9,2 [8,1; 9,6]	10 [9,5; 11]	0,0029
СРПВ _{ао-л} , м/с	8,5 [7,7; 8,8]	8,8 [8,2; 9,4]	8,5 [8; 9,5]	9,1 [8,8; 9,9]	0,0822
CAVI0 ¹	13,2 [11,7; 14,8]	13,8 [12,8; 15,1]	13,5 [11,4; 15,4]	16 [14,5; 19,2]	0,0042

Примечания: Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала. Статистический анализ проведен с использованием критерия Краскела-Уоллиса и апостериорных парных сравнений критерием Данна. ¹Различия статистически значимы между группами 1 и 4, 2 и 4, 3 и 4 при $p < 0,05$

Таблица 5. Характеристика пациентов с отсутствием и с наличием «воздушных ловушек»

Показатель	Группа пациентов с отсутствием «воздушных ловушек»	Группа пациентов с наличием «воздушных ловушек»	P
Возраст	66 [62; 67]	62 [58; 67]	0,0845
Табачная нагрузка, пачка/лет	49 [36; 55]	49 [40; 65]	0,5489
SpO ₂ , %	96 [94; 96]	95 [93; 96]	0,1555

Примечание: Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала. Статистический анализ проведен с использованием критерия Манна-Уитни с аппроксимацией распределения Манна-Уитни Z-распределением

Таблица 6. Результаты объемной сфигмографии у пациентов с отсутствием и с наличием «воздушных ловушек»

Показатель	Группа пациентов с отсутствием «воздушных ловушек»	Группа пациентов с наличием «воздушных ловушек»	P
САД _б , мм рт. ст.	139 [124; 145]	135 [121; 145]	0,6567
ДАД _б , мм рт. ст.	95 [84; 98]	88 [80; 99]	0,2632
ПАД _б , мм рт. ст.	44 [37; 50]	45 [38; 54]	0,7426
САД _л , мм рт. ст.	155 [141; 166]	144 [134; 157]	0,1633
ДАД _л , мм рт. ст.	80 [77; 86]	78 [71; 85]	0,2803
ПАД _л , мм рт. ст.	72 [61; 82]	66 [58; 78]	0,3103
САVI	8,9 [8,4; 9,1]	9,5 [9,2; 10,1]	0,0003
СРПВ _{ао-л} , м/с	8,5 [8,0; 9,0]	8,9 [8,3; 9,7]	0,0525
CAVI0	12,6 [11,5; 13,6]	14,8 [13,3; 16,9]	0,0004

Примечание: Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала. Статистический анализ проведен с использованием критерия Манна-Уитни с аппроксимацией распределения Манна-Уитни Z-распределением

У пациентов с наличием «воздушных ловушек» выявлены более высокие значения САVI и CAVI0; наблюдалась тенденция к более высоким значениям PWV этой группы пациентов. Уровень артериального давления был сопоставим у пациентов с наличием и с отсутствием «воздушных ловушек». При этом у пациентов с наличием «воздушных ловушек» более чем в два раза чаще наблюдалось повышение САVI до критического значения, равного 9, в сравнении с группой пациентов без «воздушных ловушек» (OR=2,19 [ДИ95: 1,07-4,47]).

На третьем этапе исследования пациенты были разделены на 2 группы по наличию статической гиперинфляции. По результатам бодиплетизмографии наличие статической гиперинфляции было выявлено у 71 (91 %) из 78 пациентов. Группы пациентов с отсутствием и с наличием статической гиперинфляции были сопоставимы по возрасту, стажу курения, SpO₂. Количество пациентов с АГ в группе с наличием статической гиперинфляции составило 50 (70,4%), в группе с отсутствием гиперинфляции – 5 (71,4%) пациентов. Результаты представлены в табл. 7.

Таблица 7. Характеристика пациентов с отсутствием и с наличием статической гиперинфляции

Показатель	Группа пациентов с отсутствием статической гиперинфляции	Группа пациентов с наличием статической гиперинфляции	P
------------	--	---	---

Возраст	63 [61; 66]	63 [58; 67]	0,7451
Табачная нагрузка, пачка/лет	45 [34; 53]	50 [40; 64]	0,5145
SpO ₂ , %	95 [94; 96]	95 [93; 96]	0,7975

Примечание: Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала. Статистический анализ проведен с использованием критерия Манна-Уитни с аппроксимацией распределения Манна-Уитни Z-распределением

У пациентов с наличием статической гиперинфляции наблюдались более высокие значения САVI и САVI0 и тенденция к более высоким значениям СРПВ_{ао-л}. Уровни артериального давления не отличались в этих группах пациентов. Результаты представлены в табл. 8.

Таблица 8. Результаты объемной сфигмографии у пациентов с отсутствием и с наличием статической гиперинфляции

Показатель	Группа пациентов с отсутствием статической гиперинфляции	Группа пациентов с наличием статической гиперинфляции	P
САД _б , мм рт. ст.	128 [122; 144]	137 [123; 146]	0,8374
ДАД _б , мм рт. ст.	83 [80; 95]	89 [82; 99]	0,5485
ПАД _б , мм рт. ст.	45 [42; 49]	44 [36; 53]	0,6938
САД _л , мм рт. ст.	140 [137; 164]	146 [134; 160]	0,7843
ДАД _л , мм рт. ст.	78 [73; 82]	78 [72; 86]	0,6193
ПАД _л , мм рт. ст.	70 [64; 79]	66 [57; 79]	0,4925
САVI	8,2 [7,8; 9,1]	9,4 [9,0; 10,0]	0,0055
СРПВ _{ао-л} , м/с	7,7 [7,3; 9,0]	8,8 [8,3; 9,7]	0,0684
САVI0	12,5 [11,2; 13,4]	14,2 [13,2; 16,5]	0,0114

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала. Статистический анализ проведен с использованием критерия Манна-Уитни с аппроксимацией распределения Манна-Уитни Z-распределением

Обсуждение результатов исследования

У пациентов с ХОБЛ при сопоставлении показателей легочной вентиляции, выполненных методами спирометрии и бодиплетизмографии, с показателями артериальной ригидности, определенных методом объемной сфигмографии, был выявлен рост артериальной ригидности по мере прогрессирования нарушений легочных функций: бронхиальной обструкции, развитии статической гиперинфляции легких и «воздушных ловушек». Стоит отметить, что преимущественно это касалось показателей САVI и САVI0, характеризующих морфологический компонент артериальной ригидности, в то время как СРПВ_{ао-л}, зависящая от уровня артериального давления, не имела связи с нарушениями легочной вентиляции. Параметры бодиплетизмографии и спирометрии, измеренные после приема бронхолитика, можно расценивать в качестве показателей, характеризующих морфологические изменения в легких, так как при применении бронхолитика был нивелирован обратимый компонент бронхиальной обструкции. Таким образом, выявлено системное поражение, проявляющееся на морфологическом уровне и затрагивающее как бронхолегочную, так и сердечно-сосудистую системы.

Наиболее критично для развития ССЗ повышение ригидности стенки аорты, приводящее к нарушению демпфирования энергии сердечного выброса в систолу и к раннему возвращению отраженных волн к аорте с периферии, в результате развивается дисбаланс между систолическим и диастолическим артериальным давлением, заключающемся в увеличении систолического и снижении диастолического давления [11, 13-15]. Повышенное систолическое и пульсовое артериальное давление приводит к поражению органов-мишеней, результатом снижения диастолического артериального давления является нарушение коронарного кровотока [4, 11, 15].

Прогностическая роль САVI хорошо изучена у пациентов с ССЗ, выявлена связь между повышением артериальной ригидности и повышенными рисками развития неблагоприятных исходов ССЗ. В проспективном исследовании показано, что повышение САVI ассоциировано с поражением органов мишеней у пациентов с ССЗ [10]. Критическим уровнем САVI, при котором наблюдается резкое увеличение риска неблагоприятных исходов ССЗ, считается $\geq 9,0$; значения САVI от 8,0 до 9,0 считаются пограничными [23]. Значения САVI более 8,3 у пациентов, перенесших острый коронарный синдром, ассоциируются с более высокими рисками повторных сердечно-сосудистых событий [8]. Выявлена взаимосвязь между повышением индекса САVI и развитием гипертрофии миокарда [17].

В настоящем исследовании более чем у половины пациентов в каждой из групп, разделенных по тяжести бронхиальной обструкции, определялись значения САVI, больше или равные 9. Таким образом, ХОБЛ сама по себе является фактором риска развития и неблагоприятного течения сердечно-сосудистой патологии. Выявление значительного повышения артериальной ригидности при крайне тяжелых обструктивных нарушениях позволяет выделить эту группу как группу особого высокого риска по неблагоприятному течению сердечно-сосудистых заболеваний. Стоит отметить, что наличие гиперинфляции и воздушных ловушек так же ассоциировалось с повышением артериальной ригидности у пациентов с ХОБЛ, что так же позволяет отнести эти типы дыхательных нарушений к критериям повышенного риска неблагоприятного течения сердечно-сосудистой патологии.

Выводы

1. Прогрессирование бронхиальной обструкции, развитие гиперинфляции легких и «воздушных ловушек» у пациентов с ХОБЛ сопровождается повышением артериальной ригидности преимущественно за счет морфологического компонента.
2. У пациентов с ХОБЛ с крайне тяжелыми вентиляционными нарушениями повышение индекса САVI больше критического значения, равного 9, встречается практически у каждого пациента (93 %), что в полтора раза чаще, чем у пациентов с менее выраженной обструкцией.
3. Резкое повышение артериальной ригидности у пациентов с ХОБЛ при крайне тяжелых нарушениях легочной вентиляции, при наличии гиперинфляции легких и «воздушных ловушек» позволяет отнести их в группу повышенного риска по неблагоприятному течению сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература (references)

1. Кароли Н.А., Ребров А.П. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертония: сосудистая стенка как орган-мишень у коморбидных больных // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т.13, №4. – С. 513-518. [Karoli N.A., Rebrov A.P. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Arterial Hypertension: Vascular Wall as the Target Organ in Comorbid Patients // Rational Pharmacotherapy in Cardiology. – 2017. – V.13, N4. – P. 513-518. (In Russian)]
2. Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н. Ремоделирование крупных периферических артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких и при ее сочетании с артериальной гипертонией // Пульмонология. – 2015. – Т.25, №1. – С. 50-57. [Gaynitdinova V.V., Avdeev S.N. Large peripheral vessel remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease and in hypertension co-morbidity // Pulmonologiya. – 2015. – V.25, N1. – P. 50-57. (In Russian)]
3. Денисова Т.П., Морозова Т.Г., Литвинова И.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующая патология // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2011. – №1. – С. 26-29. [Denisova T.P., Morozova T.G., Litvinova I.A. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Comorbidities // Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2011. – N11. – P. 26-29. (In Russian)]
4. Agabiti-Rosei E., Mancia G. O'Rourke M.F. et al. Central Blood Pressure Measurements and Antihypertensive Therapy. A Consensus Document // Hypertension. – 2007. – V50. – P. 154-160. 3
5. Borner A., Murray K., Trotter C. et al. Baseline aortic pulse wave velocity is associated with central and peripheral pressor responses during the cold pressor test in healthy subjects // Physiological Reports. – 2017. – V.5, N14. – P. e13357. Accessed November 17, 2022. URL: <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.14814/phy2.13357>
6. Eroglu S.A., Gunen H., Yakar H.I. et al. Influence of comorbidities in long-term survival of chronic obstructive pulmonary disease patients // Journal of thoracic disease. – 2019. – V.11, N4. – P. 1379-1386.
7. Fisk M., McEniery C.M., Gale N. et al. Surrogate Markers of Cardiovascular Risk and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Large Case-Controlled Study // Hypertension. – 2018. – V.71, N3. – P. 499-506.
8. Gohbara M., Iwahashi N., Sano Y. et al. Clinical Impact of the Cardio-Ankle Vascular Index for Predicting Cardiovascular Events After Acute Coronary Syndrome // Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society. – 2016. – V.80, N6. – P. 1420-1426.

9. Kim B., Takada K., Oka S. et al. Influence of blood pressure on cardio-ankle vascular index (CAVI) examined based on percentage change during general anesthesia // Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension. – 2011. – V.34, N6. – P. 779-783.
10. Kusunose K., Sato M., Yamada H. et al. Prognostic Implications of Non-Invasive Vascular Function Tests in High-Risk Atherosclerosis Patients // Circ J. – 2016. – V.80, N4. – P. 1034-1040.
11. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications // European Heart Journal. – 2006. – V.27, N21. – P. 2588-2605.
12. Ma Y., Choi J., Hourlier-Fargette A. et al. Relation between blood pressure and pulse wave velocity for human arteries // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2018. – V.115, N44. – P. 11144-11149.
13. Nichols W., Denardo S., Wilkinson I. et al. Effects of Arterial Stiffness, Pulse Wave Velocity, and Wave Reflections on the Central Aortic Pressure Waveform // The Journal of Clinical Hypertension. – 2008. – V.10, N4. – P. 295-303.
14. Nichols W., O'Rourke M., McDonald D. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretic, Experimental and Clinical Principles. – 5th ed. London: Hodder Arnold. – 2011. – 768 p.
15. O'Rourke M.F. Arterial function in health and disease. – London. – 1982. – 288 p.
16. Sawalha S., Hedman L., Backman H. et al. The impact of comorbidities on mortality among men and women with COPD: report from the OLIN COPD study // Therapeutic Advances in Respiratory Disease. – 2019. Accessed November 17, 2022. URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1753466619860058>
17. Shimizu K., Shirai K. The Co-Relationship between Cardiac Hypertrophic Pattern and Cardio-Ankle Vascular Index in Hypertensive Patients // Journal of Hypertension. – 2019. Accessed November 17, 2022. URL: https://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2019/07001/THE_CO_RELATIONSHIP_BETWEEN_CARDIAC_HYPERTROPHIC.319.aspx
18. Shirai K., Song M., Suzuki J. et al. Contradictory effects of β 1- and α 1-aderenergic receptor blockers on cardio-ankle vascular stiffness index (CAVI) – the independency of CAVI from blood pressure // Journal of atherosclerosis and thrombosis. – 2011. – V.18, N1. – P. 49-55.
19. Shirai K., Utino J., Otsuka K. et al. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI) // Journal of atherosclerosis and thrombosis. – 2006. – V.13, N2. – P. 101-107.
20. Spece L.J., Epler E.M., Donovan L.M. et al. Role of Comorbidities in Treatment and Outcomes after Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations // Annals of the American Thoracic Society. – 2018. – V.15, N9. – P. 1033-1038.
21. Spronck B., Avolio A.P., Tan I. et al. Arterial stiffness index beta and cardio-ankle vascular index inherently depend on blood pressure but can be readily corrected // Journal of hypertension. – 2017. V.35, N1. – P. 98-104.
22. Spronck B., Mestanik M., Tonhajzerova I. et al. Correspondence: Easy conversion of cardio-ankle vascular index into CAVIO: influence of scale coefficients // Journal of hypertension. – 2019. – V.37, N9. – P. 1913-1914.
23. Tanaka A., Tomiyama H., Maruhashi T. et al. Physiological Diagnostic Criteria for Vascular Failure // Hypertension. – 2018. – V.72, N5. – P. 1060-1071.
24. Westerik J.A., Metting E.I., van Boven J.F. et al. Associations between chronic comorbidity and exacerbation risk in primary care patients with COPD // Respiratory Research. – 2017. – V.18, N1. – P. 31. Accessed November 17, 2022. URL: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-017-0512-2>
25. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // European Heart Journal. – 2018. – V.39, N33. – P. 3021-3104.

Информация об авторах

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

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

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.72-002.772

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2022.4.8 EDN: PNBXBO

ЗНАЧЕНИЕ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ПРИЕМА И КУМУЛЯТИВНОЙ ДОЗЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ В ПОТЕРЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОК С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**© Папичев Е.В.¹, Сивордова Л.Е.¹, Ахвердян Ю.Р.¹, Полякова Ю.В.¹, Хортиева С.С.², Заводовский Б.В.^{1,2}**¹Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского, Россия, 400138, Волгоград, ул. им. Землячки, 76²Волгоградский государственный медицинский университет, Россия, 400131, Волгоград, площадь Павших борцов, 1*Резюме*

Цель исследования. Изучить взаимосвязь между длительностью приема и кумулятивной дозой глюкокортикоидов и снижением минеральной плотности костной массы у пациенток с ревматоидным артритом.

Материалы и методы. В наше исследование были включены 84 пациентки с ревматоидным артритом. Путем сбора анамнеза оценивались кумулятивная доза и продолжительность терапии глюкокортикоидами. Всем пациенткам проводилось общеклиническое клинико-лабораторное исследование и двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA). Статистическая обработка производилась с использованием пакета программ “Statistica 12.0”.

Результаты и их обсуждение. Медианный возраст пациенток, включенных в исследование, составил 57,0 лет [48,1-62,8]. Остеопороз был выявлен у 49 пациенток (58,3%). На момент проведения исследования 74 пациентки продолжали регулярный прием глюкокортикоидов. Медианная кумулятивная доза глюкокортикоидов составила 9,8 г [3,7-13,5], медианная длительность приема – 35,5 мес [14-71]. Выявлена умеренная обратная корреляционная взаимосвязь между кумулятивной дозой глюкокортикоидов и минеральной плотностью костной ткани в 1-4 поясничных позвонках ($\rho=-0,333$; $p=0,0019$), шейке бедра ($\rho=-0,304$; $p=0,0050$) и проксимальном отделе бедра ($\rho=-0,346$; $p=0,0012$). Выявлена слабая обратная корреляционная взаимосвязь между длительностью приема глюкокортикоидов и минеральной плотностью костной ткани в 1-4 поясничных позвонках ($\rho=-0,263$; $p=0,0157$), шейке бедра ($\rho=-0,219$; $p=0,0448$) и проксимальном отделе бедра ($\rho=-0,277$; $p=0,0106$).

Заключение. Частота остеопороза среди пациенток с ревматоидным артритом, принимавших глюкокортикоиды, составляет более 50% (58,3%). Кумулятивная доза и длительность приема глюкокортикоидов обратно коррелируют с минеральной плотностью костной ткани в поясничном отделе позвоночника, шейке и проксимальном отделе бедренной кости. Кумулятивная доза глюкокортикоидов оказывает большее влияние на снижение минеральной плотности костной ткани, чем длительность их приема.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, глюкокортикоиды, минеральная плотность костной ткани, МПКТ, остеопороз

ROLE OF THE LONG GLUCOCORTICOID INTAKE AND CUMULATIVE DOSE OF GLUCOCORTICOID IN THE LOSS OF BONE MINERAL DENSITY IN WOMEN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS**Papichev E.V.¹, Sivordova L.E.¹, Akhverdyan Yu.R.¹, Polyakova Yu.V.¹, Hortieva S.S.², Zavadovsky B.V.^{1,2}**¹Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovskiy”, 76, Zemlyachki St., 400138, Volgograd, Russia²Volgograd State Medical University, 1, Pavshikhv Bortsov Sq., 400131, Volgograd, Russia

Abstract

Objective. To study the association between the duration of glucocorticoids intake and cumulative dose of glucocorticoids and bone mineral density in women with rheumatoid arthritis.

Methods and materials. 84 women with a verified diagnosis of rheumatoid arthritis were enrolled in our study. Cumulative dose and duration of glucocorticoids intake were determined by history taking. All patients underwent standard clinical and laboratory examination and dual-energy x-ray absorptiometry. Statistical analysis was performed using the “Statistica 12.0” software package.

Results. Median age of the patients was 57 years [48,1-62,8]. Osteoporosis was diagnosed in 49 patients (58,3%). 74 patients were taking glucocorticoids at the time of the study. Median cumulative dose of glucocorticoids was 9,8 g [3,7-13,5], median duration of glucocorticoids intake was 35,5 months [14-71]. Moderate inverse correlation was observed between cumulative dose of glucocorticoids and bone mineral density in 1-4 lumbar vertebrae ($\rho=-0,333$; $p=0,0019$), femur neck ($\rho=-0,304$; $p=0,0050$) and proximal femur ($\rho=-0,346$; $p=0,0012$). Weak inverse correlation was observed between the duration of glucocorticoids intake and bone mineral density in 1-4 lumbar spines ($\rho=-0,263$; $p=0,0157$), femur neck ($\rho=-0,219$; $p=0,0448$) and proximal femur ($\rho=-0,277$; $p=0,0106$).

Conclusions. The rate of osteoporosis in women with rheumatoid arthritis and history of glucocorticoids intake is higher than 50% (58,3%). There is an inverse correlation between the cumulative dose and duration of glucocorticoids intake with bone mineral density in 1-4 lumbar vertebrae, femur neck and proximal femur. The cumulative dose of glucocorticoids has a greater effect on the reduction of bone mineral density than the duration of their administration.

Keywords: rheumatoid arthritis, glucocorticoids, bone mineral density, BMD, osteoporosis

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание, основными клиническими проявлениями которого являются боль, отечность, эрозирование и нарушение функции суставов [3]. Высокая распространенность заболевания обуславливает большой интерес, как рядовых врачей, так и ученых к формированию оптимальных подходов к терапии. Предлагаемая в настоящий момент концепция «*treat-to-target*» нацелена на достижение ремиссии или минимально-возможной степени активности заболевания путем назначения медикаментозной терапии, в частности базисных противовоспалительных препаратов, генно-инженерных биологических препаратов, либо таргетных препаратов. Однако, низкая комплаентность пациентов и отсроченное наступление клинического эффекта данных препаратов обуславливают потребность больных в использовании лекарственных средств с быстрым клиническим эффектом. Основными группами препаратов, обладающих данным эффектом, выступают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикоиды (ГК). Прием НПВП хоть и обладает быстрым клиническим эффектом, но он не продолжителен и не способен замедлить прогрессирование РА [5]. ГК, в свою очередь, также дают быстрый клинический эффект и, в отличие от НПВП, замедляют эрозирование суставных поверхностей. Более того, при регулярном приеме данных препаратов наблюдается регресс клинических симптомов, что и обуславливает высокую частоту их назначения [8]. По данным разных авторов, от 30 до 70% пациентов с РА регулярно принимают ГК. В то же время, данная группа препаратов обладает большим перечнем побочных эффектов на скелетномышечную, эндокринную, желудочно-кишечную, нервно-психическую, сердечно-сосудистую и иммунную системы, кожный покров и орган зрения [9]. Имеются данные, что использование пульс-терапии ГК приводит к меньшей частоте всех побочных эффектов при сопоставимой кумулятивной дозе препаратов [10]. Это обуславливает необходимость высокой настороженности врачей при назначении данной группы препаратов.

Остеопороз признается «немой» эпидемией XXI века, а его встречаемость занимает 4-е место после болезней сердечно-сосудистой системы, онкологической патологии и сахарного диабета. Потеря костной массы и, как следствие, развитие остеопороза (ОП), является типичным осложнением не только РА, но и длительного приема ГК. Механизм потери костной массы при приеме ГК хорошо изучен и включает как ускорение костной резорбции, так и замедление костного ремоделирования. Прием ГК способствует повышению экспрессии лиганда рецептора активатора ядерного фактора- $\kappa\beta$ и апоптозу остеоцитов, что приводит к повышению риска остеопоротических переломов и снижению МПКТ. Замедление костного ремоделирования

обусловлено меньшей скоростью образованию остеобластов и их апоптозом [4]. Более того, наблюдаемая на фоне ГК потеря мышечной массы способствует повышению риска падений, что дополнительно увеличивает риск развития тяжелого ОП с остеопоротическими переломами. Известно, что до 50% пациентов с остеопоротическим переломом шейки бедра будут прикованы к постели и до 30% из них не проживет более одного года с момента перелома [1]. Это обуславливает необходимость своевременной профилактики, диагностики и терапии данного заболевания, не только с целью увеличения продолжительности, но и сохранения и повышения качества жизни пациентов.

Цель исследования – изучить взаимосвязь между длительностью приема и кумулятивной дозой глюкокортикоидов и снижением минеральной плотности костной массы у пациенток с ревматоидным артритом.

Методика

В наше исследование было включено 84 пациентки с РА, верифицированном на основании классификационных критериев ACR/EULAR 2010. Пациентки проходили амбулаторное лечение в НИИ клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского, либо стационарное в ревматологическом отделении ГУЗ ГКБ СМП №25, г. Волгограда с 2016 по 2018 гг. Соблюдение требований биоэтики подтверждено результатами экспертизы и одобрено комитетом по биомедицинской этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского» (ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского») 03.10.2017, протокол №2. Путем сбора анамнеза оценивалась терапия ГК: кумулятивная доза, продолжительность лечения и доза на момент исследования. Всем пациенткам проводилось общеклиническое клиничко-лабораторное исследование и двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA). Статистическая обработка производилась с использованием пакета программ «Statistica 12.0». Нормальность распределения количественных показателей оценивалась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова и оценкой коэффициента вариации. Показатели, подверженные нормальному распределению, представлены в формате $M \pm \text{std.dev.}$ (95% ДИ), ненормальному – Me (Q1-Q3). Взаимосвязь количественных показателей, подверженных ненормальному распределению, производилась путем определения коэффициента корреляции Спирмена (ρ).

Результаты исследования

Средний возраст пациенток, включенных в исследование, составил 57,0 лет [48,1-62,8]. Ревматоидный фактор был положительным у 69 пациенток (82,1%), а антитела к циклическим цитруллинированным пептидам – у 63 (75%). Средняя степень активности, рассчитанная с помощью DAS28_{CRP}, составила 3,70 балла [2,87-4,3]. Среди осложнений преобладало наличие остеопороза – у 49 пациенток (58,3%), реже были выявлены вторичный остеоартрит – у 14 пациенток, анемия хронического воспалительного заболевания – у 17 пациентки и аваскулярный некроз головки одной из бедренных костей – у 1 пациентки. Данные о МПКТ и приеме ГК у наблюдавшихся пациентов представлены в табл. 1.

Таблица 1. Данные о МПКТ и приеме ГК у больных РА

Минеральная плотность костной ткани L1-L4, г/см ² ; $M \pm \text{std.dev.}$ (95% ДИ)	1,00±0,17 (0,96-1,04)
Минеральная плотность костной ткани Neck, г/см ² ; $M \pm \text{std.dev.}$ (95% ДИ)	0,84±0,15 (0,81-0,87)
Минеральная плотность костной ткани Total, г/см ² ; $M \pm \text{std.dev.}$ (95% ДИ)	0,86±0,16 (0,83-0,89)
Кумулятивная доза ГК, г; Me [Q1-Q3]	9,8 [3,7-13,5]
Продолжительность терапии ГК, мес; Me [Q1-Q3]	35,5 [14-71]
Число пациенток принимающих ГК в настоящий момент, n (%)	74 (88,1%)
Доза ГК в настоящий момент, мг; Me [Q1-Q3]	8 [4-10]

Все пациентки получали медикаментозную терапию по поводу РА. 78 пациенток (92,9%) получали базисную терапию: 47 – метотрексат, 6 – лефлуноמיד, 5 – сульфасалазин, 18 – гидроксихлорохин,

2 – генно-инженерную биологическую терапию (2 – инфликсимаб). 65 пациенток принимали ГК более 3 месяцев (здесь и далее: в дозе более 5 мг в пересчете на преднизолон). 61 пациентка периодически принимали нестероидные противовоспалительные препараты.

Был проведен корреляционный анализ между кумулятивной дозой, продолжительностью приема ГК и показателями МПКТ в телах поясничных позвонков (L1-L4), шейке бедра (Neck) и проксимальном отделе бедра (Total). Данные представлены на рис. 1 и 2.

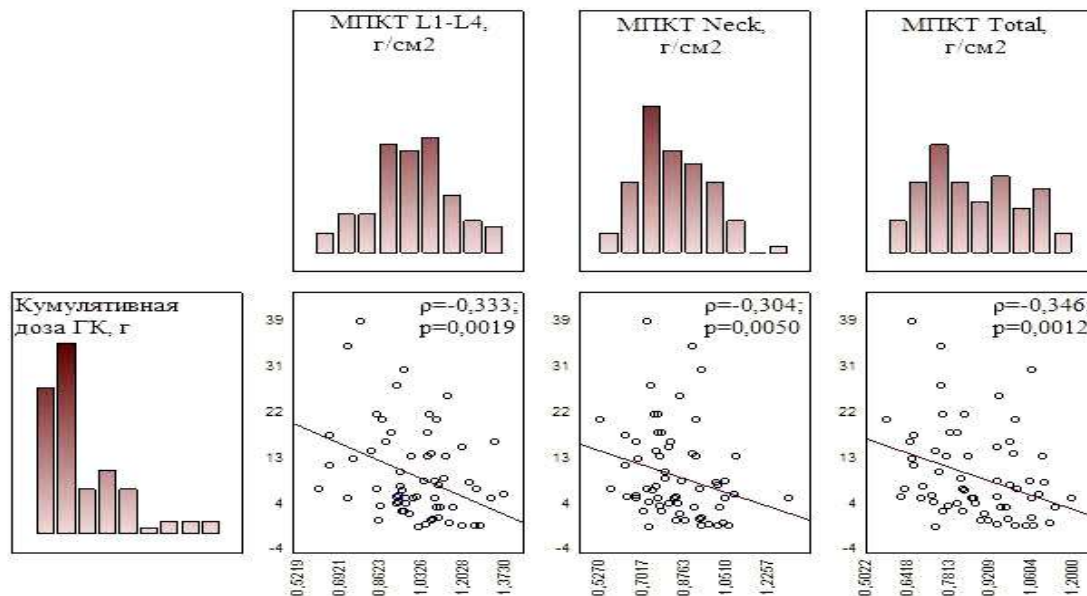


Рис. 1. Корреляционная взаимосвязь между кумулятивной дозой ГК и МПКТ поясничных позвонков, шейки и проксимального отдела бедра

Как видно из рисунков, имеется обратная корреляционная взаимосвязь между кумулятивной дозой ГК умеренной силы и продолжительностью приема ГК слабой силы с МПКТ по всем изучаемым зонам. Таким образом, кумулятивная доза ГК имеет большее значение в снижении МПКТ, чем суммарная длительность приема данной группы препаратов.

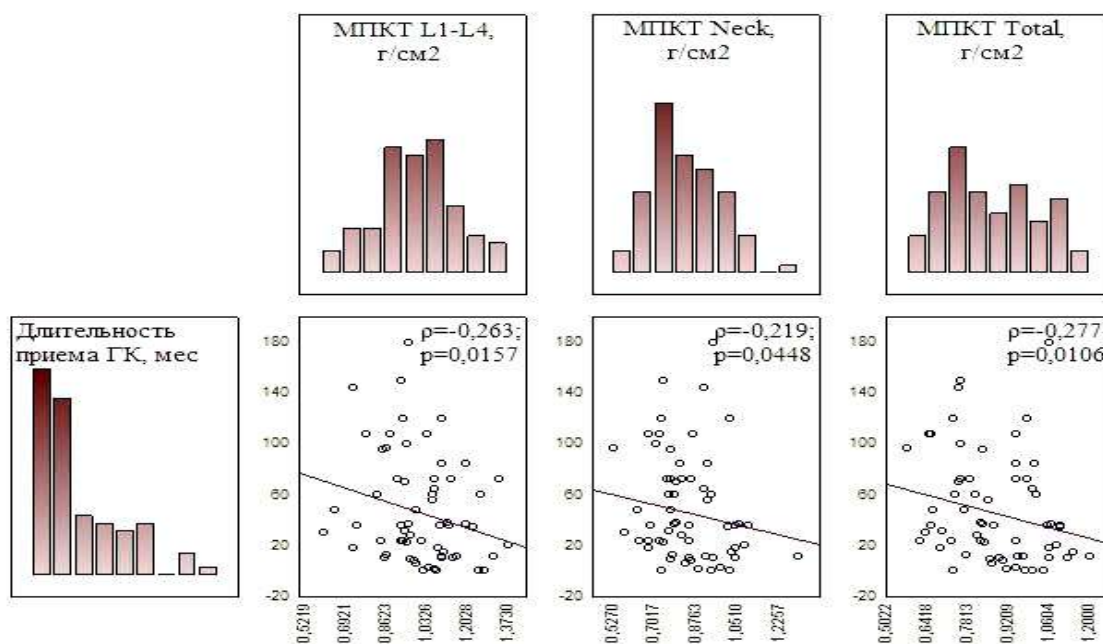


Рис. 2. Корреляционная взаимосвязь между длительностью приема ГК и МПКТ поясничных позвонков, шейки и проксимального отдела бедра

Обсуждение результатов исследования

По данным литературы, встречаемость ОП в группе пациентов с РА составляет от 32% до 45% [2]. В нашей работе встречаемость ОП составила 58,3%, что, вероятно, обусловлено включением только пациенток, принимавших ГК. Кроме того, выявленная обратная корреляционная взаимосвязь между кумулятивной дозой, длительностью приема ГК и показателем МПКТ в поясничных позвонках, шейке и проксимальном отделе бедра дополнительно подчеркивают важность контроля за костным обменом у данной категории пациенток. Они имеют относительно более высокий риск низкоэнергетических переломов и, в качестве скрининга, у них должен регулярно оцениваться 10-летний абсолютный риск основных остеопоретических переломов и перелома проксимального отдела бедра с помощью электронного калькулятора FRAX® [6] общедоступного на сайте <http://www.sheec.ac.uk/FRAX>. Прием пероральных ГК в любой дозе более 3 месяцев повышает риск как основных остеопоретических переломов, так и перелома проксимального отдела бедра. Также, имеется дозозависимый эффект ГК в повышении риска переломов [7]. Из клинических методов обследования необходимы: динамическая оценка роста (снижение роста на 4 см в сравнении с ростом в 25 лет и снижение роста на 2 см и более за 1-3 года наблюдения позволяют предположить наличие остеопоретического перелома), определение высоты между реберными дугами и гребнями подвздошных костей (меньше ширины 2-х пальцев позволяет заподозрить наличие остеопоретического перелома в поясничном отделе позвоночника), определение расстояния от стены до затылка (расстояние равное или более 5 см свидетельствуют об очень высоком риске наличия перелома грудных позвонков). Своевременная оценка данных показателей, ограничение применения ГК и регулярная рентгеновская остеоденситометрия способны снизить бремя ОП и ОП переломов среди пациенток с РА и повысить качество и продолжительность жизни.

Выводы

1. Частота остеопороза среди пациенток с ревматоидным артритом, принимавших глюкокортикоиды, составляет 58,3%.
2. Кумулятивная доза и длительность приема глюкокортикоидов обратно коррелируют с минеральной плотностью костной ткани в поясничном отделе позвоночника, шейке и проксимальном отделе бедренной кости.
3. Кумулятивная доза ГК оказывает большее влияние на снижение минеральной плотности костной ткани, чем длительность их приема.

Литература (references)

1. Ершова О.Б., Белова К.Ю., Ганерт О.А. и др. Исход остеопоретического перелома проксимального отдела бедра // Клиническая геронтология. – 2014. – №3-4. – С. 3-8. [Ershova O.B., Belova K.Ju., Ganert O.A. i dr. *Klinicheskaja gerontologija*. Clinical gerontology. – 2014. – N3-4. – P. 3-8. (in Russian)]
2. Королик О.Д., Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е. и др. Роль центра профилактики повторных переломов в повышении приверженности к терапии пациентов с тяжелым остеопорозом // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – №6. – С. 137. [Korolik O.D., Poljakova Ju.V., Sivordova L.E. i dr. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. Modern problems of science and education. – 2020. - N6. – P. 137. (In Russian)]
3. Almutairi K., Nossent J., Preen D. et al. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review // *Rheumatology international*. – 2021. – V. 41. – P. 863-877.
4. Buckley L., Humphrey M.B. Glucocorticoid-induced osteoporosis // *New England Journal of Medicine*. – 2018. – V.379, N26. – P. 2547-2556.
5. Crofford L.J. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis // *Arthritis research & therapy*. – 2013. – V.2. – P. 2.
6. Kanis J.A., Johnell O., Oden A. et al. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds // *Osteoporosis international*. – 2001. – V.12. – P. 989-995.
7. Kanis J.A., Oden A., McCloskey E.V. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids // *Osteoporosis international*. – 2011. – V.22, N3. – P. 809-816.

8. Kirwan J. R., Bijlsma J.W., Boers M. et al. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis // Cochrane database of systematic reviews. – 2007. – N1.
9. Oray M., Samra K.A., Ebrahimiadib N. et al. Long-term side effects of glucocorticoids // Expert opinion on drug safety. – 2016. – V.15, N4. – P. 457-465.
10. J. van de Vlekkert, J.E. Hoogendijk, R.J. de Haan et al. Dexa Myositis Trial. Oral dexamethasone in sub-acute onset myositis, a randomized clinical trial // Neuromuscular disorders. – 2010. – V.20, N6. – P. 382-389.

Информация об авторах

Папичев Евгений Васильевич – младший научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Федеральное государственное бюджетное научно учреждение «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского». E-mail: E_papichev@mail.ru

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

Ахвердян Юрий Рубенович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Федеральное государственное бюджетное научно учреждение «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского». E-mail: Doctor_2001@mail.ru

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

Хортиева Светлана Степановна – доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и военно-полевой терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: svetlanakhortieva@yandex.ru

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.61-003.4

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2022.4.9 EDN: PRBEUA

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ КИСТ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ COVID-19

© Шарипова М.Б.

*Медицинский центр Исполнительного аппарата Президента Республики Таджикистан, 734025, Душанбе, ул. С. Гани, 4**Резюме*

Цель. Сравнительный анализ частоты обращения и клинического течения кист почек до и после появления SARS-CoV-2 в условиях г. Душанбе.

Методика. В материал исследования вошли 132 пациента, обратившийся в поликлинику Государственного учреждения «Медицинский центр исполнительного аппарата Президента Республики Таджикистан» г. Душанбе с кистами почек после появления нового коронавируса. Пациенты были разделены на две группы: I группа – 34 пациента с кистами почек, обратившихся в период с 2016 по 2020 гг., II группа – 98 пациентов, обратившихся с кистами почек после 2020 г. Мужчины преобладали в клинических группах, их общее число в I группе составило 23 (67,6%), а во II группе – 61 (62,2%) пациент. Возраст пациентов колебался от 35 до 69 лет, средний возраст пациентов составил $53,8 \pm 2,4$ года. Статистически значимой разницы между регионами проживания и заболеваемостью кистами отмечено не было.

Результаты. Всплеск появления кист почек отмечался ещё в 2019 г. В основном общий пул больных увеличился за счёт обращаемости с ноября месяца 2019 г. Эти данные могут косвенно подтверждать мнение о том, что коронавирус циркулировал в обществе намного раньше его официального выявления в декабре 2019 г. В дальнейшем из года в год частота обращаемости по поводу наличия кист почек увеличивалась, достигая максимума в 2022 г. Главным образом обращались лица с локализацией кист в кортикальной части – 87 (65,9%) пациентов. В центральной части кисты встречались реже – 45 (34,1%) больных. Основными жалобами, заставлявшими пациентов обращаться за врачебной помощью в урологический кабинет были: частое повышение артериального давления – 87 случаев, потемнения цвета мочи – 45 больных, реже боли в пояснице (при присоединении воспалительного процесса) – у 16 пациентов, головные боли (на фоне высокого давления) – 72 случая, лихорадка (до 39°C) – 62 случая, поллакиурию – 89 пациентов, общее недомогание – 132 случая. Причём гипертензия плохо поддавалась лечению стандартными методами терапии.

Заключение. Частота встречаемости кист почек идиопатического характера в эру пандемии увеличилась втрое. Благодаря проведению ультразвукового исследования, как стандартной методики диагностирования жалоб, связанных с патологией почек, стало возможным выявление образований на ранних стадиях развития. Даже при отсутствии клинических проявлений, наличие кист почек выявляется при стандартном осмотре. Учитывая высокую частоту развития кист у пациентов после перенесённого COVID-19, целесообразно проводить УЗИ в плановом порядке пациентам как с лёгочными, так и внелёгочными осложнениями новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: кисты почек, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, пандемия

FEATURES OF THE DEVELOPMENT OF RENAL CYSTS IN PATIENTS AGAINST THE BACKGROUND OF COVID-19

Sharipova M.B.

*Medical Center of the Executive Office of the President of the Republic of Tajikistan, 734025, Dushanbe, St. S. Gani, 4**Abstract*

Objective. Comparative analysis of the incidence and clinical course of kidney cysts before and after the onset of SARS-CoV-2 in Dushanbe.

Methods. The study material included 132 patients who applied to the polyclinic of the State Institution "Medical Center of the Executive Office of the President of the Republic of Tajikistan" in Dushanbe with kidney cysts after the appearance of a new coronavirus. The patients were divided into two groups: group I – 34 patients with kidney cysts who applied in the period from 2016 to 2020, group II – 98 patients who

applied with kidney cysts after 2020. Men prevailed in clinical groups, their total number in the first group was 23 (67.6%), and in the second group – 61 (62.2%) patients. The age of the patients ranged from 35 to 69 years, the average age of the patients was 53.8 ± 2.4 years. There was no statistically significant difference between the regions of residence and the incidence of cysts.

Results. A surge in the appearance of kidney cysts was noted back in 2019. Basically, the total pool of patients increased due to the appeals since November 2019. These data may indirectly support the view that the coronavirus was circulating in society much earlier than its official detection in December 2019. In the future, from year to year, the frequency of visits for the presence of kidney cysts increased, reaching a maximum in 2022. Mainly persons with the localization of cysts in the cortical part applied (87 (65.9%) patients). In the central part, cysts were less common – 45 (34.1%) patients. The main complaints that made patients seek medical help in the urological office were frequent increase in blood pressure – 87 cases, darkening of the color of urine – 45 patients, lower back pain (with the addition of an inflammatory process) – in 16 patients, headaches (against the background of high pressure) – 72 cases, fever (up to 39°C) – 62 cases, pollakiuria – 89 patients, general malaise – 132 cases. Moreover, hypertension responded poorly to treatment with standard therapies.

Conclusion: The incidence of idiopathic kidney cysts has tripled in the era of the pandemic. Thanks to the ultrasound examination, as a standard method for diagnosing complaints associated with kidney pathology, it became possible to identify the formations in the early stages of their development. Even in the absence of clinical manifestations, the presence of kidney cysts is detected during a standard examination. Given the high incidence of cysts in patients after COVID-19, it is advisable to perform ultrasound routinely in patients with both pulmonary and extrapulmonary complications of a new coronavirus infection.

Keywords: kidney cysts, new coronavirus infection, COVID-19, pandemic

Введение

Несмотря на то, что поначалу коронавирус нового типа считался в основном респираторной инфекцией, исследования последних лет доказывают, что почки являются одним из основных органов-мишеней при данном заболевании [3, 4, 10, 13]. Существенная доля летальных исходов при COVID-19, в том числе была связана с болезнями почек (2,2%; 1,3 млн.) [11]. Последние исследования показывают, что даже без наличия отягощающих факторов (трансплантация почки, наличие онкологических процессов в органе), острые повреждения почек при SARS-CoV-2 встречаются намного чаще чем в обычной популяции [5, 7]. Данные исследований показывают, что за последние месяцы 2022 г. поиск запросов относительно заболеваний почек, связанных с новой коронавирусной инфекцией, увеличился в семь раз [18]. Такая тенденция безусловно связана с отдалённым пагубным влиянием коронавирусной инфекции на почечные ткани.

Между тем, в эпоху пандемии значительно снизилось обращение пациентов с онкологическими заболеваниями почек, а также кистами с госпитализацией в стационары [15]. К сожалению, этот факт не является следствием снижения заболеваемости, а лишь недостаточного внимания к участвовавшим случаям, на фоне полного переключения на пациентов с COVID-19 в острой фазе. Киста почек является одной из тяжелейших патологий, приводящих к ряду осложнений, наиболее серьёзными из которых являются инфицирование, разрыв, застой мочи и гидронефроз, а также малигнизация [6, 9]. Обычно для развития кисты и появления клинических симптомов необходимо несколько лет. Чаще всего эта врождённая патология [12, 16]. Однако в последнее время отмечается значительное снижение в сроках развития кист почек, а также утяжеление клинической картины заболевания. Наша клиническая практика показала, за три года, прошедших с момента появления SARS-CoV-2 обращаемость по поводу кист почек, увеличилась в 50 раз. Изменилась и картина течения патологии. В связи с этим всё большую актуальность приобретает изучение клинических особенностей течения заболевания после перенесённой коронавирусной инфекции нового типа.

Цель исследования – сравнительный анализ частоты обращения и клинического течения кист почек до и после появления SARS-CoV-2 в условиях г. Душанбе.

Методика

В материал исследования вошли 132 пациента, обратившийся в поликлинику Государственного учреждения «Медицинский центр исполнительного аппарата Президента Республики Таджикистан» г. Душанбе с кистами почек после появления нового коронавируса. Всем им

проводились стандартные методы исследования, в частности, общий анализ крови и мочи, биохимия крови, ультразвуковое исследование почек, дуплексное сканирование, при необходимости – компьютерную томографию, магнитно-спиральную томографию.

С целью облегчения сравнения пациенты были разделены на две группы: I группа – 34 пациента с кистами почек, обратившихся в период с 2016 по 2020 гг., II группа – 98 пациентов, обратившихся с кистами почек после 2020 г. Мужчины преобладали в клинических группах, их общее число в первой группе составило 23 (67,6%), а во второй группе – 61 (62,2%) пациент. Возраст пациентов колебался от 35 до 69 лет, средний возраст пациентов составил $53,8 \pm 2,4$ года. Статистически значимой разницы между регионами проживания и заболеваемостью кистами отмечено не было.

Для разделения кист в зависимости от локализации и выраженности патологических изменений, использовалась классификация, разработанная М.А. Bosniak в 1986 г. (модернизирована в 2019 г.). Согласно ей, выделяют 5 категорий кист: I категория – неосложнённые кисты, без клинических проявлений, легко выявляемые на УЗИ, КТ и МРТ; II категория – доброкачественные образования, характеризующиеся появлением перегородок, а также отложением кальция, с размерами до 3 см, с минимальным количеством осложнений, требующим динамичного УЗ-наблюдения; III категория – размеры более 3 см, отложения кальция выражены в виде узелков, перегородки и стенки кисты утолщены, контраст накапливается минимально, хирургического лечения практически никогда не требуется; IV категория – отложения кальция хорошо выражены, размеры выше 3 см, в молодом возрасте требуется хирургическое лечение; V категория – в полости много жидкости, отмечается выраженный тканевой компонент, за счёт которого контрастное вещество хорошо задерживается в образовании. Часто отмечается малигнизация, требующая срочного лечения. Классификация широко используется для распределения кист почек, а также выбора тактики лечения образований.

В проведенном исследовании использовались методы статистического анализа качественных признаков [19]. Для автоматизации вычислений использовался табличный процессор Excel.

Результаты исследование и их обсуждение

Необходимо отметить, что за 4 года практики (до 2020 г.) случаи обращения с кистами почек были малочисленны, и в основном встречались у людей с врождённой патологией, а также после получения почками травм. После начала пандемии, во втором полугодии 2020 г. отмечался резкий всплеск обращаемости по поводу этой, казалось бы, врождённой патологии, у лиц, ранее не имевших жалобы, связанные с работой почек. На рис. 1 представлена динамика обращения пациентов по годам, начиная с 2016 г.

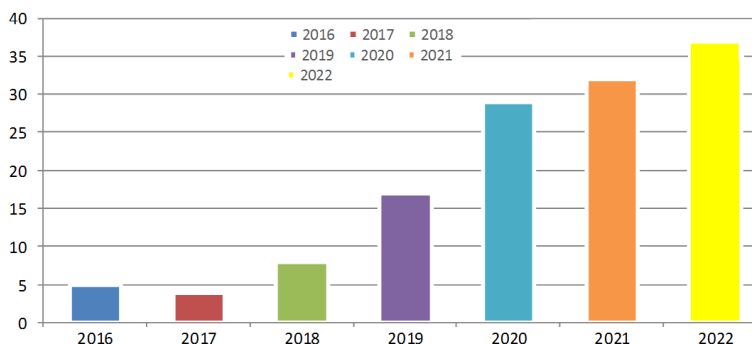


Рис. 1. Частота обращаемости больных с кистами почек в г. Душанбе

Как видно из приведённых данных, всплеск появления кист почек отмечался ещё в 2019 г. В основном общий пул больных увеличился за счёт обращаемости с ноября месяца 2019 г. Эти данные могут косвенно подтверждать мнение о том, что коронавирус циркулировал в обществе намного раньше его официального выявления в декабре 2019 г. В дальнейшем из года в год частота обращаемости по поводу наличия кист почек увеличивалась, достигая максимума в 2022 г. Однако учитывая тот факт, что год на момент написания статьи ещё не подошёл к концу, цифры могут быть намного выше до декабря. Главным образом обращались лица с локализацией кист в кортикальной части – 87 (65,9%) пациентов. В центральной части кисты встречались реже – 45 (34,1%) больных. Основными жалобами, заставлявшими пациентов обращаться за врачебной помощью в урологический кабинет были: частое повышение артериального давления – 87 случаев,

потемнения цвета мочи – 45 больных, реже боли в пояснице (при присоединении воспалительного процесса) – у 16 пациентов, головные боли (на фоне высокого давления) – 72 случая, лихорадка (до 39 С⁰) – 62 случая, поллакиурию – 89 пациентов, общее недомогание – 132 случая. Причём гипертензия плохо поддавалась лечению стандартными методами терапии.

Из сочетанной патологии почек и других отделов мочепускающей системы следует выделить конкременты в почках (74 – 56,1%), гипоплазию почек (22 – 16,7%), несахарный (17 – 12,9%) и сахарный диабет (93 – 70,5%), тиреоз (35 – 26,5%). Причём после появления COVID-19 обращение со стороны пациентов с вышеуказанной патологией значительно увеличилось. Например, если до 2020 г. лица с кистами имели сахарный диабет лишь в редких случаях, то после начала пандемии частота обращения диабетиков с обнаружением образований в почках на УЗИ-снимках увеличилось в разы. То же самое касается тиреоза, гипоплазии и несахарного диабета. Хирургические вмешательства на почках преобладали до 2020 г. (5 пациентов), после начала пандемии во II группе отмечался лишь один случай по поводу удаления конкремента.

Что касается категорий по М.А. Bosniak (1986 г., модернизирована в 2019 г.), то в обеих клинических группах встречались лишь в двух случаях отмечалось наличие III категории, требовавшей хирургического вмешательства (по одному случаю на каждую клиническую группу). В остальных случаях отмечалось наличие I, II, IIF категорий, характеризовавшихся необходимостью проведения динамического наблюдения, а также проведения противовоспалительной терапии.

Полученные данные совпадают с имеющимися в литературе последних лет указанием на атипичное течение заболеваний почек [1, 8]. К сожалению, такие явления чаще характеризуются добавлением воспалительных заболеваний, а также дизурическими явлениями, в следствие чего тяжелее лечатся и требуют постоянного наблюдения [2, 17]. Согласно полученным данным в нашей клинике, категории крайней тяжести, к счастью, встречаются значительно реже, кисты хотя и имеют большую частоту в пост-ковидную эпоху, всё же редко малигнизируются. Однако для получения более точных данных необходимо дальнейшее взаимодействия с онкологами [14]. Сейчас же можно говорить об атипичном появлении большого количества новых случаев образований в почках, которые объясняются практически исключительно влиянием SARS-CoV-2.

Заключение

Частота встречаемости кист почек идиопатического характера в эру пандемии увеличилась втрое. Благодаря проведению ультразвукового исследования, как стандартной методики диагностирования жалоб, связанных с патологией почек, стало возможным выявление образований на ранних стадиях развития. Даже при отсутствии клинических проявлений, наличие кист почек выявляется при стандартном осмотре. Учитывая высокую частоту развития кист у пациентов после перенесённого COVID-19, целесообразно проводить УЗИ в плановом порядке пациентам как с лёгочными, так и внелёгочными осложнениями новой коронавирусной инфекции.

Литература (references)

1. Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Ренальное маловодие и Поттер-последовательность при кистозных заболеваниях почек // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, № 1. – С. 47-51. [Andreyeva E.F., Savenkova N.D. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2021. – V.66, N1. – P. 47-51. (in Russian)]
2. Богданова А.Р. Поликистозная болезнь почек с внепочечными проявлениями (клинический случай) // Практическая медицина. – 2022. – №1. – С. 115. [Bogdanova A.R. *Prakticheskaya meditsina*. Practical Medicine. – 2022. – N1. – P. 115. (in Russian)]
3. Гасанов Д.А. Наш опыт хирургического лечения солитарных кист почек у детей // Медицинский альманах. – 2022. – №1(70). – С. 43-48. [Gasanov D.A. *Meditsinskiy al'manakh*. Medical Almanac. – 2022. – N 1(70). – P. 43-48. (in Russian)]
4. Дмитриев И.В., Игнатова Н.Б., Абросимов С.Ю., Буньков К.В., Киреева О.К. Влияние коморбидной патологии на летальный исход при коронавирусной инфекции // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т.21, №3. – С. 26-32. [Dmitriyev I.V., Ignatova N.B., Abrosimov S.YU., Bun'kov K.V., Kireyeva O.K. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2022. – V.21, N3. – P. 26-32. (in Russian)]

5. Кондратьев Д.А. Ретроспективный анализ заболеваемости солитарной кистой почки в Республике Карелия // *StudArcticForum*. – 2021. – Т.2, №22. – С. 66-70. [Kondrat'yev D.A. *StudArcticForum*. *StudArcticForum*. – 2021. – V.2, N22. – P. 66-70. (in Russian)]
6. Лобанов Ю.С., Сутурин М.В., Ушакова О.А., Лобанов С.Л., Ефимов А.В., Вильский Г.И. Преимущества ретроперитонеального доступа при хирургическом лечении кист почек // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2021. – Т.26, №2. – С. 51-52. [Lobanov YU.S., Suturin M.V., Ushakova O.A., Lobanov S.L., Yefimov A.V., Vil'skiy G.I. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii*. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. – 2021. – V.26, N2. – P. 51-52. (in Russian)]
7. Лубенников А.Е., Шишиморов А.А., Трушкин Р.Н., Исаев Т.К., Котенко О.Н., Крупинов Г.Е. Диагностика инфицированных кист почек у пациентов с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью и терминальной стадией хронической почечной недостаточности // Урология. – 2021. – №3. – С. 50-55. [Lubennikov A.Ye., Shishimorov A.A., Trushkin R.N., Isayev T.K., Kotenko O.N., Krupinov G.Ye. *Urologiya*. *Urology*. – 2021. – N3. – P. 50-55. (in Russian)]
8. Нажмудинов З.З., Гусейнов А.Г., Бекмирзаев Ш.Ш. Склерозирование кист почек под ультразвуковым контролем // Хирург. – 2021. – №9-10. – С. 60-66. [Nazhmudinov Z.Z., Guseynov A.G., Bekmirzayev Sh.Sh. *Khirurg*. *Surgeon*. – 2021. – N9-10. – P. 60-66. (in Russian)]
9. Симонов П.А. Особенности различных методов хирургического лечения кист почек // *CONSILIUM MEDICUM*. – 2022. – Т.24б, №7. – С. 473-477. [Simonov P.A. *CONSILIUM MEDICUM*. *CONSILIUM MEDICUM*. – 2022. – V.24b, N7. – P. 473-477. (in Russian)]
10. 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 // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т.21, №2. – С. 131-138. [Telesh A.A., Tagil' A.O., Telesh M.A., Sokolovskaya V.V., Morozova T.G., Smolyankin N.N. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. – 2022. – V.21, N2. – P. 131-138. (in Russian)]
11. Турсунов Р.А., Олимов Д.А., Ходжамурадов Г.М. Анализ летальных случаев при первой волне новой коронавирусной инфекции – COVID-19 // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. Москва. – 2021. – Т. 10, № 3. – С. 33-40. [Tursunov R.A., Olimov D.A., Khodzhamuradov G.M. *Infektsionnyye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye*. *Infectious diseases: news, opinions, training*. – 2021. – V.10, N3. – P. 33-40. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-3-33-40> (in Russian)]
12. Babu G., Nobel F.A. Identification of differentially expressed genes and their major pathways among the patient with COVID-19, cystic fibrosis, and chronic kidney disease // *Informatics in Medicine Unlocked*. – 2022. – V. 32. – P. 101038.
13. Cui X., Gallini J.W., Jasien C.L., Mrug M. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease does not significantly alter major COVID-19 outcomes among veterans // *Kidney360*. – 2021. – V.2(6). – P. 983.
14. Hadi Y.B., Lakhani D.A., Naqvi S.F., Fatima N.U., Sarwari A.R. Outcomes of SARS-CoV-2 infection in patients with cystic fibrosis: a multicenter retrospective research network study // *Respiratory medicine*. – 2021. – V. 188. – P. 106-107.
15. Maganty A., Anyaeche V.I., Zhu T., Hay J.M., Davies B.J., Jacobs B.L. Referral pattern for urologic malignancies before and during the COVID-19 pandemic // *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. – Elsevier, 2021. – V.39(5). – P. 268-276.
16. Martonosi Á.R., Pázmány P., Fukász Á., Rudolf J., Kovács É., Szakács Z., Szabó L. Differential Diagnostic Challenges in the COVID-19 Pandemic: Renal Abscess After SARS-CoV-2 Infection in a Young Adolescent // *The American Journal of Case Reports*. – 2022. – V.23. – P. 935190-1.
17. Monova D.V., Kamenov A., Milenova V., Shumnaliev R., Monov S. MO111: Hyperuricaemia and Risk of Simple Renal Cysts // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2022. – V.37(3). – P. 14.
18. Oto O.A., Kardeş S., Guller N., Safak S., Dirim A.B., Başhan Y., Turkmen A. Impact of the COVID-19 pandemic on interest in renal diseases // *Environmental Science and Pollution Research*. – 2022. – V.29(1). – P. 711-718.

Информация об авторе

Шарипова Мавзуна Бояхмадова – врач-уролог Медицинского центра Исполнительного аппарата Президента Республики Таджикистан. E-mail: zuna_sh91@bk.ru

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.61-008.64-036.12-085.38-036.8:616.1

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2022.4.10 EDN: GRGYCX

**АНАЛИЗ ПРЕДИКТОРОВ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОДИАЛИЗОМ В РЕГИОНАЛЬНОМ ГЕМОДИАЛИЗНОМ ЦЕНТРЕ
© Рамазанов Р.А., Агаева К.Ф.***Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования врачей имени А.Алиева, Азербайджан, 370012 Баку, Тбилисский проспект, квартал 3165**Резюме*

Цель. Провести анализ предикторов выживаемости больных хронической болезнью почек в Ленкоранском региональном гемодиализном центре Азербайджанской Республике.

Методика. В течение 2010-2019 гг. гемодиализная помощь была оказана 460 пациентам. Для оценки роли социально-демографических и клинико-лабораторных показателей в формировании вероятности выживания организма пациентов в начале подключения больных к диализу пациенты были распределены на подгруппы по градациям отмеченных характеристик. Для всех этих подгрупп был вычислен показатель выживаемости и 95% его доверительный интервал.

Результаты. Преобладающее большинство пациентов были в возрасте 40-60 лет, доля лиц в возрасте до 40 и более 60 лет составляла соответственно 22,6% и 30,7%. Соотношение количества женщин и мужчин среди пациентов составляло 1:1,77. Этиологической причиной ХБП у большинства пациентов был гломерулонефрит (41,3%), у 29,8% больных причиной развития почечной недостаточности явился сахарный диабет. Пятилетний, шестилетний, семилетний, восьмилетний, девяти и десятилетний уровень выживаемости (0,4208; 0,3942; 0,3862; 0,3781; 0,3700; 0,3659) свидетельствуют о медленном снижении показателя.

Заключение. Контингент регионального диализного центра состоит в основном из больных с хронической почечной недостаточностью, обусловленной гломерулонефритом (41,3%) и сахарным диабетом (29,8%) преимущественно в возрасте 40-60 лет (46,7%). Пятилетняя выживаемость больных, получивших лечение гемодиализом, составляла 0,4208 (95% доверительный интервал 0,3679-0,4737). Предикторами выживаемости больных, получивших лечение гемодиализом являются: пожилой возраст, причина хронической болезни почек, высокое систолическое и диастолическое артериальное давление, низкий гемоглобин, низкий уровень альбуминов и глобулинов, кальция и фосфатов, холестерина в крови и индекс массы тела.

Ключевые слова: гемодиализ, пожилой возраст, хроническая болезнь почек, гломерулонефрит

ANALYSIS OF SURVIVAL PREDICTORS AMONG PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE UNDERGOING HEMODIALYSIS TREATMENT AT A REGIONAL HEMODIALYSIS CENTER**Ramazanov R.A., Agayeva K.F.***Azerbaijan State Institute of Advanced Medical Training named after A.Aliyev, Tbilisi Avenue, block 3165, 370012 Baku, Azerbaijan**Abstract*

Objective. To analyze the predictors of survival of patients with chronic kidney disease in the Lankaran Regional Hemodialysis Center of the Republic of Azerbaijan.

Methods. During 2010-2019, hemodialysis care was provided to 460 patients. To assess the role of socio-demographic and clinical laboratory indicators in the formation of the probability of survival of the patient's body at the beginning of the connection of patients to dialysis, the patients were divided into subgroups according to the gradations of the noted characteristics. For all these subgroups, the survival rate and 95% of its confidence interval were calculated.

Results. The overwhelming majority of patients were aged 40-60 years, the proportion of persons under the age of 40 and over 60 years was 22.6% and 30.7%, respectively. The ratio of the number of women

and men among the patients was 1:1.77. The etiological cause of CKD in most patients was glomerulonephritis (41.3%), in 29.8% of patients, diabetes mellitus was the cause of renal failure. Five-year, six-year, seven-year, eight-year, nine- and ten-year survival rates (0,4208; 0,3942; 0,3862; 0,3781; 0,3700; 0,3659) indicate a slow decline in the indicator.

Conclusion. The contingent of the regional dialysis center consists mainly of patients with chronic renal insufficiency caused by glomerulonephritis (41.3%) and diabetes mellitus (29.8%) mainly aged 40-60 years (46.7%). The five-year survival rate of patients treated with hemodialysis was 0.4208 (95% confidence interval 0.3679-0.4737). The predictors of survival of patients treated with hemodialysis are old age, the cause of chronic kidney disease, high systolic and diastolic blood pressure, low hemoglobin, low albumin and globulin levels, calcium and phosphates, cholesterol in the blood and body mass index.

Keywords: hemodialysis, old age, chronic kidney disease, glomerulonephritis

Введение

Лечение больных в терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) является сложной медико-социальной задачей здравоохранения, особенно в регионах, где радиус обслуживания региональных центров колеблется в широких пределах (10-100км). В региональных центрах объективно затруднено обеспечение своевременности и регулярности сеансов гемодиализа из-за вариабельности радиуса обслуживания и дорожно-транспортных коммуникаций [5,6]. Основным критерием эффективной организации гемодиализа является выживаемость пациентов. В Бразилии доказана существенность влияния на риск смертности больных на гемодиализе целого ряда факторов (возраст, повышенное значение ферритина, сывороточного кальция, фосфора, альбумина, лейкоцитов и др.) [5]. При плановом гемодиализе выживаемость пациентов выше, чем при экстренном гемодиализе [6]. Показано, что существенность различия подтверждается по данным 1-3-х годичной выживаемости. Пациенты с низкой массой жира при лечении гемодиализом имеют худшие показатели выживаемости [2]. Считается, что увеличение дозы и времени диализа снижает риск смертности [4]. Роль организационных факторов, влияющих на адекватность гемодиализной помощи, доказана путем сравнения выживаемости афганских иммигрантов и застрахованных иранских пациентов [8]. Наименьшая выживаемость наблюдалась в группе больных, получающих пролонгированную искусственную вентиляцию легких и поддерживающий диализ [9]. Опубликованы факты, показывающие, что чрезвычайно долгосрочная выживаемость (более 40 лет) достигается за счет длительных сеансов гемодиализа с умеренной скоростью кровотока, современной технологии гемодиализа, своевременных операций сосудистого доступа и помощи нефрологов [11]. Семейно бытовые условия пациентов также влияют на риск смертности [7]. Адекватность лечения и своевременная госпитализация также оказывают влияние на выживаемость пациентов [10,12]. Многофакторная обусловленность выживаемости больных требует изучения предикторов риска смертности в условиях отдельных региональных центров.

Цель исследования: провести анализ предикторов выживаемости больных хронической болезнью почек в Ленкоранском региональном гемодиализном центре Азербайджанской Республике.

Методика

В Ленкоранском регионе с населением 947 тысяч (на январь 2020 года) имеется 40 гемодиализных мест (на одно места приходится в среднем 2 пациента). Ленкоранский регион состоит из административных районов: Астара (5 гемодиализных мест, 0,50 на 10 тыс. населения), Ленкорань и Лерик (15 гемодиализных мест, 0,51 на 10 тыс. населения), Джалилабад (10 гемодиализных мест, 0,50 на 10 тыс. населения), Масаллы и Ярдымлы (10 гемодиализных мест, 0,37 на 10 тыс. населения). Гемодиализные отделения функционируют 12 часов в день, фактические сеансы гемодиализа на одно место в год составляло 415.

В течение 2010-2019 гг. гемодиализная помощь была оказана 460 пациентам. Все больные были комплексно обследованы в соответствии с клиническими рекомендациями [10]. Основными целевыми показателями качества лечения и организации помощи при проведении программного гемодиализа были артериальное давление, продолжительность сеансов, гемоглобина, ферритина, альбумина, общий кальций, фосфатов, паратгормона в крови. В течение 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84,

96, 108 и 120 месяцев от начала заместительной терапии умерло соответственно 90;51;45;23;10;7;2;2;2;2; и 1 человек. Выживаемость определялась с использованием моментного метода Каплана-Майера [1]. Для оценки роли социально-демографических и клинико-лабораторных показателей в формировании вероятности выживания организма пациентов в начале подключения больных к диализу пациенты были распределены на подгруппы по градациям отмеченных характеристик (таблица 1). Для всех этих подгрупп был вычислен показатель выживаемости и 95% его доверительный интервал. Статистическая значимость различия двух кривых выживаемости оценивалась логранговым критерием с поправкой Йейтса. Критическая значимость считалась $p < 0,05$.

Результаты исследования

Демографическая и клинико-лабораторная характеристика больных с ХБП перед началом применения терапии гемодиализом показана в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов с ХПН перед диализом

Признаки	Градация признаков	Абсолютная частота	Относительная частота, (%)	Признаки	Градация признаков	Абсолютная частота	Относительная частота, (%)
Возраст, лет	< 40	104	22,6	Индекс массы тела, кг/м ²	< 20	95	20,7
	40-60	215	46,7		20-23	124	27,0
	>60	141	30,7		23-25	94	20,4
Пол	мужчина	294	63,9		25-30	81	17,6
	женщина	166	36,1		≥ 30	66	14,3
Причина ХПН	Гломерулонефрит	190	41,3		Паратгормоны крови, пг/мл	≤ 50	44
	Сахарный диабет	137	29,8	50,1-150		89	19,3
	Другие	133	28,9	150,1-300		85	18,5
< 120		45	9,8	300,1-600		86	18,7
Систолическое АД, мм рт.ст.	120-140	130	28,3	601-1000	76	16,5	
	140-160	145	31,5	> 1000	80	17,4	
	> 160	140	30,4	Холестерин крови, ммоль/л	≤ 3,9	57	12,4
	Диастолическое АД, мм рт.ст.	< 60	10		2,2	3,91-5,17	181
60-80		25	5,4		5,171-6,18	150	32,6
80-100		235	51,1		6,181-7,19	48	10,4
> 100		190	41,3		≥ 7,191	24	5,2
Гемоглобин крови, г/л	< 70	12	2,6	Гематокрит, %	≤ 30	80	17,4
	70-80	112	24,4		31-40	294	63,9
	80-90	181	39,3		≥ 160,1	86	18,7
	> 90	155	33,7	Аланин-трансаминаза, u/l	< 25	94	20,4
Альбумин крови, г/л	< 30	15	3,3		26-40	201	43,7
	30-35	50	10,9		> 40	165	35,9
	35-40	150	32,6	Аспаргат-трансаминаза, u/l	< 25	74	16,1
≥ 40	245	53,2	26-40		171	37,2	
≤ 2,1	140	30,4	> 40		215	46,7	
Общий кальций крови, ммоль /л	2,11-2,37	180	39,1	Креатин в крови, мл %	2,1-5,0	121	26,3
	2,38-2,54	80	17,4		5,1-10,0	271	58,9
	2,55-2,75	45	9,8		10,1 и более	68	14,8
	> 2,75	15	3,3		Мочевая кислота крови, мк моль/л	< 500	161
≤ 1,13	40	8,7	500-700	261		56,7	
1,13-1,78	121	26,3	> 700	38		8,3	
Фосфаты крови, ммоль/л	1,7-2,0	106	23,1	Общий билирубин, ммоль/л	< 4	154	33,5
	2,0-2,25	42	9,1		4-8	207	45,0
	≥ 2,251	151	32,8		> 8	99	21,5
	Глобулин крови, г/л	< 20	70	15,2	Ферритин, мкг/л	< 900	180
20-30		315	68,5	200-400		159	34,6
				> 400		121	26,3
≥ 30		75	16,3	Калий в крови, ммоль/л	< 3,0	99	21,5
					3,0-6,0	215	46,7
					> 6,0	146	31,8

Преобладающее большинство пациентов были в возрасте 40-60 лет (46,7%), доля лиц в возрасте до 40 и более 60 лет составляла соответственно 22,6% и 30,7%. Соотношение количества женщин и мужчин среди пациентов составляло 1:1,77. Этиологической причиной ХБП у большинства пациентов был гломерулонефрит (41,3%), у 29,8% больных причиной развития почечной недостаточности явился сахарный диабет. Преобладающие большинство больных имело повышенное систолическое (>140 мм рт.ст. у 61,9%) и диастолическое (>100 мм рт.ст. у 41,3%) артериальное давление. Анемия была диагностирована у 66,3% больных, преобладала доля больных с анемией средней тяжести (63,7%). Содержание альбумина <35 г/л и глобулина <20 г/л в венозной крови наблюдалось соответственно у 23,5 и 15,2% пациентов. Разнородность больных была также по содержанию в крови общего кальция ($\leq 2,1$ ммоль/л у 30,4%; $\geq 2,38$ ммоль/л у 27,2%), фосфатов ($<1,78$ ммоль/л у 35%; $>2,0$ ммоль/л у 41,8%), паратгормонов (<50 пг/мл у 28,9%; >600 у 35,2%), холестерина ($<3,9$ ммоль/л у 12,4%; $>6,18$ ммоль/л у 15,6%), аланинтрансаминозы (<25 ул у 20,4%; >40 ул у 35,9%), аспартаттрансаминозы (<25 ул у 16,1%; >40 ул у 46,7%), ферритина (<200 мкг/л у 39,1%; >400 мкг/л у 26,8%) и калия ($<3,0$ ммоль/л у 21,5%; $>6,0$ ммоль/л у 31,8%).

Особенно заслуживает внимания разнородность больных по уровню креатинина в крови ($<5,0$ мг% у 26,1%, $>10,1$ мг% у 14,8%), который является основным критерием группировки больных по степени тяжести почечной недостаточности. Выше отмеченные характеристики пациентов являются потенциальными факторами риска преждевременной смертности. Данные о десятилетней выживаемости пациентов показаны в табл. 2. Из этих данных обращает на себя внимание более высокий темп снижения выживаемости в течение первых 4-х лет лечения гемодиализом (от 0,8043 до 0,4573).

Таблица 2. Выживаемость пациентов с ХБП при лечении гемодиализом

Период наблюдения (годы гемодиализа)	Выживаемость	95% доверительный интервал выживаемости	Период наблюдения (годы гемодиализа)	Выживаемость	95% доверительный интервал выживаемости
Первый	0,8043	0,7680-0,8406	Шестой	0,3942	0,8411-0,4473
Второй	0,6728	0,6279-0,7177	Седьмой	0,3862	0,3591-0,4133
Третий	0,5382	0,4880-0,5884	Восьмой	0,3781	0,3248-0,4314
Четвертый	0,4573	0,4048-0,5098	Девятый	0,3700	0,3167-0,4233
Пятый	0,4208	0,3679-0,4737	Десятый	0,3659	0,3126-0,4192

Пятилетний, шестилетний, семилетний, восьмилетний, девяти и десятилетний уровень выживаемости (0,4208; 0,3942; 0,3862; 0,3781; 0,3700; 0,3659) свидетельствуют о медленном снижении показателя. Размеры пятилетней выживаемости больных с ХБП в группах, выделенных по разным характеристикам, демографический и клинико-лабораторный показатели приведены в табл. 3.

Статистически значимое различие выявлено при сравнении возрастных и половых групп, в зависимости от причин ХБП, при артериальной гипертензии, анемии разной степени и ряда других показателей крови.

Обсуждение результатов исследования

В литературе имеются сведения о предикторах выживаемости больных с ХБП при лечении гемодиализом [5, 6]. Бразильские ученые [5] показывают, что продолжительность жизни больных с ХБП при гемодиализе статистически значимо ($P=0,048$) изменилась в зависимости от возраста. В подгруппах по полу, этнической принадлежности, занятости, семейному статусу и причин ХБП, а также по индексу KT/V продолжительность жизни была разной, но статистическая значимость (P) была больше 0,115. Собственные данные о влиянии возраста больных на выживаемость пациентов на гемодиализе соответствует с данными бразильских ученых. В отличие от этих авторов, было нами выявлено существенное различие выживаемости в зависимости от причин ХБП, почечная недостаточность на фоне сахарного диабета ассоциируется низким уровнем пятилетней выживаемости ($0,240 \pm 0,045$).

Таблица 3. Пятилетняя выживаемость больных с ХБН при лечении гемодиализом в зависимости от их демографических и клинических характеристик

Признаки	Градация признаков	Пятилетняя выживаемость	Признаки	Градация признаков	Пятилетняя выживаемость
Возрастной годы p=0,005	< 40	0,657±0,054	Паратгормон крови, пг/мл p=0,106	< 50	0,346±0,028
	40-60	0,310±0,037		50 и более	0,396 ±0,031
	60 и более	0,221±0,042	Холестерин крови, мг/дл p=0,0434	< 5	0,324 ±0,030
Пол p=0,138	Мужчина	0,380±0,033		5 и более	0,426 ±0,041
	Женщина	0,435±0,044	Гематокрит, г/л p=0,1465	< 40	0,382±0,034
Причины ХПН p=0,0412	Гломеруло- нефрит	0,433±0,042		40 и более	0,426 ±0,040
	Сахарный диабет	0,240±0,045		Аланинтрансминаза, и/л p=0,1164	< 40
	Прочие	0,341±0,048	40 и более		0,324±0,029
Систолическое АД мм рт. ст. p=0,0315	< 140	0,481±0,044	Аспергат трансминаза, и/л p=0,1389	< 40	0,346±0,031
	140 и более	0,324±0,033		40 и более	0,417±0,038
Диастолическая АД мм. рт. ст. p=0,0028	< 90	0,502±0,048	Креатинин крови, мкмоль/л p=0,1131	< 120	0,308±0,030
	90 и более	0,306±0,036		> 120	0,406±0,039
Гемоглобин крови, г/л p=0,0468	< 100	0,364±0,032	Мочевая кислота, мк моль/л p=0,1260	< 500	0,386 ±0,031
	100 и более	0,484±0,041		500	0,346 ±0,032
Альбумин крови, г/л p=0,0228	40 и более	0,546±0,052	Общий билирубин, ммоль/л p=0,1399	< 6	0,387 ±0,039
	< 40	0,302±0,033		> 6	0,329 ±0,033
Общий кальций крови, ммоль/л p=0,0298	> 2,38	0,314±0,032	Ферритин, мкг/л p=0,0980	< 400	0,407 ±0,041
	<2,37 и более	0,522±0,049		400 и более	0,322±0,029
Фосфаты крови, ммоль/л p=0,0414	> 1,78	0,510±0,048	Натрий крови, p=0,2034	< 60	0,368 ±0,032
	< 1,78	0,336±0,029		60 и более	0,399 ±0,036
Глобулин, г/л	< 2,6	0,326±0,298	Индекс масса тела, кг/м ² p=0,0496	< 23	0,304 ±0,034
	2,6 и более	0,426±0,037		23 и более	0, 396 ±0,036

В Китае [5] у больных старше 18 лет при гемодиализе на базе больницы Шанхайского Университета однолетняя выживаемость была сходной с нашими данными (0,836 и 0,8043), различие было по величине двухлетней (0,763 и 0,6728), трехлетней (0,690 и 0,5382), четырехлетней (0,588 и 0,4573) и пятилетней (0,551 и 0,4208) выживаемости. Двухлетняя выживаемость у больных с ХБП с высокой и высокой массой жира, по данным [2], составляла соответственно 0,92 и 0,66. Двухлетняя выживаемость наблюдаемого нами контингента без дифференциации по массе жира составляла 0,6728 (95% доверительный интервал 0,6279-0,7177). В Иране [8] трехлетняя выживаемость больных на гемодиализе (0,45) была меньше, чем в нашем наблюдении (95% доверительный интервал (0,4880-0,5884), хотя данные двухлетней выживаемости были сходными (0,65 и 0,6728). Наименьшая величина выживаемости больных на гемодиализе опубликована в работе Нигерийских авторов [7]: однолетняя и двухлетняя выживаемость соответственно 0,2486 и 0,0597.

Наши данные о значимости отклонений показателей крови в качестве предиктора выживаемости больных с ХБП на гемодиализе в основном соответствуют с данными Бразильских ученых [5]: высокий уровень креатинина, низкий уровень фосфатов, альбумина, ферритина в обоих работах явился предиктором низкого уровня выживаемости.

Выводы

1. Контингент регионального диализного центра состоит в основном из больных с хронической почечной недостаточностью, обусловленной гломерулонефритом (41,3%) и сахарным диабетом (29,8%) преимущественно в возрасте 40-60 лет (46,7%).
2. Пятилетняя выживаемость больных, получивших лечение гемодиализом, составляла 0,4208 (95% доверительный интервал 0,3679-0,4737).

3. Предикторами выживаемости больных, получивших лечение гемодиализом, являются: пожилой возраст, причина хронической болезни почек, высокое систолическое и диастолическое артериальное давление, низкий гемоглобин, низкий уровень альбуминов и глобулинов, кальция и фосфатов, холестерина в крови и индекс массы тела.

Литература (references)

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Москва. Практика 1999 – 59 с. [Glanc S. Mediko biologicheskaja statistika. Biomedical statistics. Moskva. Praktika, 1999 – 459 p. (in Russian)]
2. Крутько Д.М., Мазуренко С.Д., Старосельский К.Г., Ермолаева Л.Г. Влияние нутриционного статуса на прогноз пациентов, получающих лечение гемодиализом // Нефрология. – 2019. – Т. 23, №4. – С.59-64. [Krut'ko D.M., Mazurenko S.D., Starosel'skij K.G., Ermolaeva L.G. //Nefrologija. Nephrology. – 2019. – V. 23, N4. – P. 59-64. (in Russian)]
3. Пермин Д. В. Тактика почечной заместительная терапии в регионах России со средней плотностью населения // Вестник урологии. – 2019. – Т.7, №4. – С. 53-68. [Permin D. V. Vestnik urologii. Bulletin of Urology. – 2019. – V.7, N4. – P. 53-68. (in Russian)]
4. Чан К.Т., Бланкестин П.Дж., Дембер Л.М. и др. Начало диализа, выбор метода, доступ и программы лечения; итоги конференции KDIGO //Нефрология и диализ. – 2020. – Т.22, №2. – С. 152-167. [Chan K.T., Blankestin P.Dzh., Dember L.M. i dr. Nefrologija i dializ. Nephrology and dialysis. – 2020. – V.22, N 2. – P. 152-167. (in Russian)]
5. Ferreiza E.S., Moreiza T.R., Silva R. G., et al. Survival and analysis of predictors of mortality in patients undergoing replacement renal therapy; a 20-year cohort // BMC Nephrology. – 2020. – N 21. – P. 502.
6. Bian Z. Gu H. Chen P., Zhu S. Comparison of prognosis between emergency and scheduled hemodialysis // Journal of International Medical Research. – 2019. – V.47, N 3. – P. 1221-1231.
7. Dada S.A., Irubile A. J., Thomos A.A., Dada O.E., Akinyemi R.O. Suwivalpattern of patients on maintenance Hemodialysis for end stage renal disease in a Nigerian Dialysis Centre // Aroh. Nephrol urol. – 2019. – V.2, N 1. – P. 1-12.
8. Hekmet R. Hemodialysis adequacy and its impact on long-term patient survival in demographically, Socially, and Culturally homogeneous patients // International journal of nephrology. – 2020, article ID 9857123, pages 6. <https://doi.org/10.1155/2020/9857123>
9. Jang C.S., Wang J.D. Predicting mortality and life expectancy in patients under prolonged mechanical ventilation and maintenance dialysis // Journal of palliative medicine. – 2020. – V.23, N 1. – P. 74-81.
10. Tugu M., Kasapaglu U., Sahin G., Apaydin, S. The Factors Affecting Survival in Geriatric Hemodialysis Patients // International Journal of Nephrology. – 2018. – N 4. – P. 1-4. DOI:10.1155/2018/5769762
11. Vrecko M.M., Ponikvar R., Gubensek J., Ponikvar J. Clinical and dialysis-related characteristics of extremely long-term hemodialysis survivors: Three case reports // Hemodialysis International, 2021. – V. 25, N 5: E 29-E 32.
12. Yoon J., Kim N. Seven – year Survival Rate of On – line Hemodiafiltration // Biomedical Science letters. – 2019. – V.25, N1. – P. 32-39. DOI:10.15616/BSL.2019.25.1.32

Информация об авторах

Рамазанов Рашид Акиф оглы – диссертант кафедры «Организация здравоохранение и менеджмент с курсом педагогики, психологии и иностранного языка» Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А.Алиева. E-mail: Statya2021@mail.ru

Агаева Камаля Фазиль кызы – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры «Организация здравоохранение и менеджмент с курсом педагогики, психологии и иностранного языка» Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А.Алиева. E-mail: Statya2021@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616-003.23

3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2022.4.11 EDN: QOYJPH

ОСОБЕННОСТИ ЛИЗОЦИМНОЙ АКТИВНОСТИ СЛЮНЫ У ДЕТЕЙ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА С ЭРОЗИВНОЙ ФОРМОЙ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРОДУОДЕНИТА**© Шестакова В.Н., Евсеев А.В., Богормистрова В.А., Сосин Д.В., Свобода П.Н., Удовенко А.А., Лямец Л.Л.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Изучить лизоцимную активность слюны у детей с эрозивной формой хронического гастродуоденита на разных этапах развития для тактического подхода по дальнейшей коррекции.

Методика. В исследовании приняли участие дети подросткового возраста (n=60). Из них 30 детей с эрозивной формой хронического гастродуоденита в фазу обострения (IV группа здоровья). Группу сравнения составили 30 детей с аналогичной патологией, но в полной клинической ремиссии (III группа здоровья). Контролем служили дети без поражений желудочно-кишечного тракта, которые наблюдались по I группе здоровья (n=60) и дети с функциональными поражениями желудочно-кишечного тракта – II группа здоровья (n=60). Активность лизоцима слюны определяли нефелометрическим методом по В.Г. Дорофейчук (1968). Выполняли фиброэзофагогастродуоденоскопию с прицельной биопсией антрального отдела слизистой оболочки желудка. На основании результатов морфологического исследования ставили диагноз, отмечали фазность течения заболевания и выраженность изменений в слизистой оболочке желудка.

Для количественных оценок центральных тенденций анализируемых выборок использовались средние значения. Проверка нормальности выборок осуществлялась при помощи критерия хи-квадрат. Для сравнения выборочных средних использовался t-критерий Стьюдента. Проверка статистических гипотез проводилась на уровне значимости 0,05. Для автоматизации статистических вычислений использовался табличный процессор Microsoft Excel.

Результаты. Установлено, что более высокие показатели лизоцимной активности слюны имеют дети с I группой здоровья и по мере взросления его показатели возрастают. Наименьшая активность лизоцима слюны выявляется у детей с хронической патологией в стадии субкомпенсации или декомпенсации. У больных с эрозивной формой хронического гастродуоденита показатель лизоцима слюны был ниже, чем у здоровых детей и детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта. Показатели лизоцима слюны достоверно выше у детей в весенне-летний период независимо от возраста ребенка и состояния здоровья.

Заключение. Подтверждён факт увеличения с возрастом у подростков уровня лизоцима слюны. У больных с эрозивной формой хронического гастродуоденита показатели содержания лизоцима слюны оказались статистически достоверно ниже, чем у здоровых детей и детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта. Более низкие показатели лизоцима слюны характерны для детей с хронической гастродуоденальной патологией в фазу обострения. Показатели лизоцима слюны связаны с возрастом ребенка, состоянием здоровья и сезоном года.

Ключевые слова: хронический гастродуоденит, эрозивная форма, дети подросткового возраста, лизоцимная активность слюны, сезоны года

FEATURES OF SALIVA LYSOZYME ACTIVITY IN ADOLESCENT CHILDREN WITH EROSIIVE FORM OF CHRONIC GASTRODUODENITIS**Shestakova V.N., Evseev A.V., Bogormistrova V.A., Sosin D.V., Svoboda P.N., Udovenko A.A., Lyamets L.L.***Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*

Abstract

Objective. To study the lysozyme activity of saliva in children with an erosive form of chronic gastroduodenitis at different stages of development for a tactical approach for further correction.

Methods. The study involved adolescent children (n=60). Of these, 30 children – with erosive form of chronic gastroduodenitis in the acute phase (IV group of health). The comparison group consisted of 30 children with a similar pathology, but in complete clinical remission (health group III). The control group was children without lesions of the gastrointestinal tract, who were observed in group I of health (n=60) and children with functional lesions of the gastrointestinal tract – group II of health (n=60). The activity of saliva lysozyme was determined by the nephelometric method according to V.G. Dorofeychuk (1968). Fibroesophagogastroduodenoscopy was performed with a targeted biopsy of the antrum of the gastric mucosa. Based on the results of morphological examination, the diagnosis was made, the phase of the course of the disease and the severity of changes in the gastric mucosa were noted.

For quantitative estimation of the central trends of the analyzed samples, average values were used. The normality of the samples was checked using the chi-square criterion. The Student's t-test was used to compare the sample averages. Statistical hypotheses were tested at a significance level of 0.05. A Microsoft Excel spreadsheet processor was used to automate statistical calculations.

Results. It was found that children with group I of health have higher indicators of saliva lysozyme activity and its indicators increase as they grow older. The lowest activity of saliva lysozyme is detected in children with chronic pathology at the stage of subcompensation or decompensation. In patients with erosive form of chronic gastroduodenitis, the saliva lysozyme index was lower than in healthy children and children with functional disorders of the gastrointestinal tract. Saliva lysozyme indicators are significantly higher in children in the spring-summer period, regardless of the child's age and health status.

Conclusions. The fact of an increase in the level of saliva lysozyme in adolescents with age has been confirmed. In patients with erosive form of chronic gastroduodenitis, saliva lysozyme levels were statistically significantly lower than in healthy children and children with functional disorders of the gastrointestinal tract. Lower saliva lysozyme rates are typical for children with chronic gastroduodenal pathology in the acute phase. Saliva lysozyme indicators are associated with the age of the child, the state of health and the season of the year.

Keywords: chronic gastroduodenitis, erosive form, adolescent children, saliva lysozyme activity, seasons of the year

Введение

Повышенный интерес к проблеме эрозивной формы гастродуоденита в подростковом возрасте объясняется сложностью симптоматики и непредсказуемости его течения у данного контингента больных. Патология желудка и 12-перстной кишки является наиболее распространенным заболеванием и занимает одно из первых мест патологий желудочно-кишечного тракта. Этим заболеванием страдает каждый десятый ребёнок РФ и около 50-80% взрослого населения [15]. Но самой частой причиной, вызывающей поражения гастродуоденальной зоны, является *Helicobacter pylori*. Этот микроорганизм имеет глобальное значение и широко распространен, в том числе и нашей стране, где, по эпидемиологическим данным, им инфицировано более 80% населения. *H. pylori* во всех случаях вызывает воспалительные изменения слизистой оболочки желудка или 12-перстной кишки, которые, собственно, и представляют собой субстрат гастрита и дуоденита. Самой многочисленной группой наблюдения (68,9%) считаются подростки в возрасте 15-18 лет. По литературным источникам в популяции детей с гастритом эрозивные поражения желудка и 12-перстной кишки встречались у 14,8%, а у детей 15-18 летнего возраста они диагностируются в 35,6% наблюдений [5]. При эрозивном поражении слизистой оболочки *H. pylori* выявляется в 86,8% случаев [2]. Таким образом, проблемы заболеваний органов пищеварения, в частности заболеваний гастродуоденальной области, далеки от разрешения. Ранняя диагностика их у детей в подростковом возрасте будет способствовать снижению частоты их осложнений у взрослых, снижению заболеваемости язвенной болезнью и раком желудка.

В последние годы исследователи стали проявлять интерес к лизоциму, как фактору, влияющему на развитие гастродуоденальной патологии. Установлено, что при снижении концентрации лизоцима в слюне может происходить учащение инфекционных и воспалительных процессов, что свидетельствует о важной роли лизоцима в местном иммунитете. Недостаток лизоцима во

внутренней среде ослабляет защитные силы организма и может стать причиной развития аутоиммунных заболеваний. Наибольшая концентрация лизоцима определяется в жизненно важных органах и системах, где организм более всего нуждается в защите иммунобиологического постоянства, где наиболее интенсивно протекают процессы катаболизма, где с повышенной скоростью происходит обновление макромолекул.

Ключевое значение в сохранении гомеостаза, как считают В.Г. Дорофейчук и С.А. Шер (2010), имеют гистогематические барьеры между кровью и жидкостью. Наряду с регуляцией обменных процессов они выполняют функцию физиологического «фильтра» препятствуя переходу чужеродных агентов из крови в ткань и из тканей в кровь [1, 5, 12]. В настоящее время получены данные, свидетельствующие о возможности использования лизоцимного теста для суждения об иммунологической реактивности организма и оценке состояния здоровья.

Цель исследования – изучение лизоцимной активности слюны у детей с эрозивной формой хронического гастродуоденита на разных этапах развития, для тактического подхода по дальнейшей коррекции.

Методика

Объектом исследования являлись дети подросткового возраста ($n=60$). Из них 30 детей – с эрозивной формой хронического гастродуоденита в фазу обострения (IV группа здоровья). Группу сравнения составили 30 детей с аналогичной патологией, но в полной клинической ремиссии (III группа здоровья). Контролем служили дети, которые не имели поражений желудочно-кишечного тракта и наблюдались по I группе здоровья ($n=60$) и 60 детей с функциональными поражениями желудочно-кишечного тракта (II группа здоровья). С учетом возраста ребенка в каждой контрольной группе было по 20 детей. А в основной группе по 10 человек. Наблюдение велось в динамике в течение 5 лет.

Активность лизоцима слюны определяли нефелометрическим методом [7] по В.Г. Дорофейчук (1968). Фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) проводилась эндоскопом Pentax FG-24W (Япония) с прицельной биопсией антрального отдела слизистой оболочки желудка. Основные морфологические изменения и обсеменение Н.Рylogi оценивались полуколичественным методом как слабые, умеренные и выраженные. На основании результатов морфологического исследования устанавливался диагноз, фазность течения заболевания и выраженность изменений в слизистой оболочке желудка.

Для количественной характеристики центральных тенденций анализируемых выборочных множеств использовались средние значения и соответствующие им стандартные ошибки. Проверка статистических распределений на нормальность осуществлялась при помощи критерия хи-квадрат с равночастотной группировкой [10]. Для сравнения выборочных средних показателей использовался t-критерий Стьюдента [11]. Для автоматизации статистических вычислений использовался табличный процессор Microsoft Excel. Проверка статистических гипотез о равенстве средних значений проводилась на фиксированном уровне значимости 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Известно, что патология желудка и двенадцатиперстной кишки может протекать в острой и хронической форме. Хронический гастродуоденит диагностируется у 53% детей с патологиями верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Частота появления болезни увеличивается с возрастом: у подростков заболевание встречается чаще, чем у детей младшего школьного возраста [4]. Поверхностный гастродуоденит у детей считается самой легкой формой, при которой повреждения обнаруживаются в поверхностном слое слизистой. Эрозивная форма гастродуоденита характеризуется дефектами оболочки, которые сосредоточены на верхних слоях слизистой. Эрозии относительно легко лечится и после заживления не оставляет рубцов [15]. При несвоевременном лечении и при дальнейшем развитии болезни наступает после эрозивной фазы атрофическая форма гастродуоденита. Ткань отмирает, происходит ее атрофия, то есть дальнейшее разрушение. Среди причин, способствующих росту частоты хронического гастрита, утяжелению его течения, считают экологическую обстановку, режим питания, увеличение

количества аллергических заболеваний, режим повышения нервно-психических нагрузок, малоподвижный образ жизни.

По собственным данным наибольшее значение принадлежит социальным факторам: плохим жилищным условиям (46%), неблагоприятному психологическому климату семьи (36%), не соблюдению принципов здорового образа жизни, куда входит нарушение режимных моментов, включая питание (29%), материальному неблагополучию (34,7%), низкому уровню санитарной культуры семьи (26,5%), а не медико-биологическим причинам. Причем школьные факторы выступают как промоторы в реализации вышеперечисленных причин [8].

Как известно, лизоцим впервые был открыт П.Н. Лашенковым (1909) в белке куриного яйца. В 1921 г. А. Флеминг обнаружил присутствие лизоцима в разных органах, тканях и жидких средах, даже в выделениях животных и предположил, что данный фермент обладает противомикробной активностью в отношении микроорганизмов. В частности, лизоцим слюны, сопровождающий все поступающие вещества по пищеварительному каналу, обладает спектром активности, служит показателем, как местной, так и общей резистентности организма [3].

В своих исследованиях О.В. Бухарин показал, что уровень лизоцима наглядно отображает состояние врожденного иммунитета у человека [3]. Это уникальный фактор защиты организма, оказывающий стимулирующее влияние на фагоцитоз, регулирующий проницаемость мембран и тканевых барьеров. Кроме оказания бактерицидного и бактериостатического эффекта, лизоцим усиливает хемотаксис, обладает противовоспалительным действием, сорбционными свойствами в отношении микрофлоры, способствует репарации тканей, способен нейтрализовать некоторые микробные токсины, повышает фагоцитарную активность лейкоцитов, активирует комплемент и стимулирует антителогенез [14].

Согласно полученным результатам, у детей 15-17-летнего возраста имевших I группу здоровья показатель лизоцима слюны оказался значимо выше, чем у детей с фоновой (на 20,4 мкг/мл) и хронической (на 23,6 мкг/мл) патологией в стадии субкомпенсации и декомпенсации (на 28,7 мкг/мл). В то время как дети со II группой здоровья на 3,2 мкг/мл имели выше показатели лизоцима слюны, чем дети с III группой здоровья и на 8,3 мкг/мл выше, чем дети с IV группой здоровья, но достоверных различий не установлено (табл. 1). Статистическими вычислениями обосновано, что показатели лизоцима слюны у детей с отклонениями в состоянии здоровья на 23,3 мкг/мл ниже, чем у здоровых детей подросткового возраста. Это подтверждает мнение о том, что лизоцим слюны, может использоваться как диагностический тест при диспансерных осмотрах в поликлинических условиях, общеобразовательных организациях различного вида и типа.

Таблица 1. Динамика средних показателей лизоцима слюны у детей в зависимости от возраста, состояния здоровья (мкг/мл)

Группа здоровья	15 лет	16 лет	17 лет	Средние показатели
I группа здоровья (здоровые дети)	60,5±8,2	72,9±5,8	82,8±8,1	71,7±7,3
II группа здоровья (функциональные нарушения)	49,2±6,3	52,2±5,7	55,8±7,7	51,3±6,3
III группа здоровья (хроническая патология в стадии компенсации)	40,5±5,6*	47,8±4,6**	53,3±6,8	48,1±5,1
IV группа здоровья (хроническая патология в стадии субкомпенсации или в фазу обострения)	34,8±3,5*	35,2±5,6**	44,7±4,7***	43,0±5,4

Примечание: * – различия при сравнении показателей лизоцима слюны здоровых детей в 15-летнем возрасте с учетом групп здоровья, ** – в 16-летнем возрасте, *** в 17-летнем возрасте с учетом групп здоровья статистически достоверны (p<0,05)

Анализируя показатели лизоцима слюны с учетом возраста и здоровья ребенка, отмечено, что в 15-летнем возрасте у детей, имевших I группу здоровья, уровень лизоцима слюны на 12,4 мкг/мл ниже, чем у 16-летних и на 22,3 мкг/мл ниже, чем у 17-летних подростков. У детей подросткового 15-летнего возраста со II группой здоровья, то есть с функциональными нарушениями, показатели лизоцима на 3,0 мкг/мл ниже, чем у 16 летних и на 6,6 мкг/мл ниже, чем у 17-летних. У детей подросткового возраста с III группой здоровья, то есть с хронической патологией в стадии

компенсации, в 15-летнем возрасте показатели лизоцима слюны ниже на 7,3 мкг/мл, чем у детей в 16 лет и на 12,8 мкг/мл ниже, чем у подростков в 17 лет. У детей с IV группой здоровья, то есть с хронической патологией в стадии декомпенсации, прослеживалась аналогичная ситуация. Показатели лизоцима слюны оказались в 15-летнем возрасте на 0,4 мкг/мл ниже, чем в 16 лет и на 9,9 мкг/мл ниже, чем в 17 лет, но значимых различий не установлено, что подтверждало взаимосвязь лизоцима слюны с возрастными особенностями ребенка. Чем меньше возраст ребенка, тем ниже его показатели, более четкая зависимость прослеживается в группе здоровых детей. Вероятно, при наличии патологического процесса такая закономерность нарушается. Более низкие показатели лизоцима слюны зафиксированы у детей с хронической патологией в стадии обострения, т.е. у тех детей, которые имели IV группу здоровья (табл. 1), что важно учитывать при составлении программ по сохранению и укреплению здоровья ребенка по мере его роста и развития.

Таблица 2. Динамика средних показателей лизоцима слюны у детей в зависимости от возраста, состояния здоровья и сезона года (мкг/мл)

Сезон года	15 лет	16 лет	17 лет	Средние показатели
I группа здоровья (здоровые дети)				
Осень	48,3±5,6	54,2±4,3	55,3±4,7	52,4±6,2
Зима	49,2±5,2	56,8±4,8	66,9±5,8	57,9±6,8
весна	69,0±6,4*	77,6±5,6**	99,6±7,6***	87,4±8,3*
Лето	80,1±8,3*	99,4±7,8**	108,8±8,6***	93,3±7,9*
II группа здоровья (функциональные нарушения)				
Осень	46,4±3,6	48,7±5,7	52,8±7,7	49,2±6,3
Зима	42,6±4,4	50,8±6,8	53,0±8,2	50,8±8,7
Весна	52,8±4,6	53,7±5,7	54,8±8,2°	51,8±7,7°
Лето	54,3±3,9°	56,2±4,2°	57,4±5,7°	55,1±4,4°
III группа здоровья (хроническая патология в стадии компенсации)				
Осень	37,3±3,2	40,8±4,6	43,6±6,6	40,5±5,6
Зима	44,4±3,9	46,8±5,2	49,0±6,2	47,8±4,6
Весна	46,6±4,2°	51,3±6,2°	52,4±6,9°	50,3±6,8°
Лето	47,3±3,5°	53,8±3,2°	57,8±3,7°	53,8±3,5°
IV группа здоровья (хроническая патология в стадии субкомпенсации или в фазу обострения)				
Осень	31,8±3,2	34,3±4,7	36,5±4,4	34,8±3,5
Зима	33,7±5,2	35,3±6,0	37,2±5,6	35,2±5,6
Весна	37,4±4,6°	44,2±5,2°	48,9±4,8°	44,7±4,7°
Лето	38,8±6,6°	45,2±5,7°	49,5±6,4°	47,4±6,2°

Примечание: * – различия при сравнении показателей лизоцима слюны внутри группы здоровых 15-летних детей, ** – различия при сравнении показателей лизоцима слюны внутри группы здоровых 16-летних детей, *** – различия при сравнении показателей лизоцима слюны внутри группы здоровых 17-летних детей учитывая сезоны года статистически достоверны ($p < 0,05$); ^ – различия при сравнении показателей лизоцима слюны внутри группы 15-летних детей с функциональными нарушениями, ^^ – различия при сравнении показателей лизоцима слюны внутри группы 16-летних детей с функциональными нарушениями, ^^ – различия при сравнении показателей лизоцима слюны внутри группы 17-летних детей с функциональными нарушениями и сезоном года статистически достоверны ($p < 0,05$); # – различия при сравнении показателей лизоцима слюны внутри группы 15-летних детей с хроническими заболеваниями в стадии компенсации, ## – различия при сравнении показателей лизоцима слюны внутри группы 16-летних детей с хроническими заболеваниями в стадии компенсации, ### – различия при сравнении показателей лизоцима слюны внутри группы 17-летних детей с хроническими заболеваниями в стадии компенсации и сезоном года статистически достоверны ($p < 0,05$); • – различия при сравнении показателей лизоцима слюны внутри группы 15-летних детей с хронической патологией в стадии субкомпенсации, •• – различия при сравнении показателей лизоцима слюны внутри группы 16-летних детей с хроническими заболеваниями в стадии субкомпенсации, ••• – различия при сравнении показателей лизоцима слюны внутри группы 17-летних детей с хронической патологией в стадии субкомпенсации и сезоном года статистически достоверны ($p < 0,05$); ° – различия при сравнении показателей лизоцима слюны в группах с отклонениями здоровья и здоровыми детьми статистически достоверны ($p < 0,05$)

Памятуя о том, что организм здорового ребенка находится в постоянном динамическом равновесии с климатическими факторами, которые являются частью окружающей среды, и при развитии патологического процесса возникают нарушения этого равновесия. Авторами еще в 1976 г. доказано, что чаще обострения заболевания происходят в зимнее время, несколько меньше в весенний и летний периоды. Как известно Смоленская область имеет свойственные ей средние месячные величины температуры и атмосферного давления. Особенно выражены колебания этих

параметров в октябре, феврале и мае, что способствует существенным обострениям со стороны хронической патологии. Вместе с тем при температуре, превышающей среднемесячную норму, такой закономерности нет. Не зафиксировано и зависимость частоты обострений патологического процесса и от периодов колебания атмосферного давления. Вероятно, колебания температуры окружающей среды, особенно к снижению от среднемесячных норм, обладает более сильными воздействиями, предъявляющими повышенные требования к нервно-регуляторному аппарату ребенка и защитным факторам. В 2000 г. В.Н. Шестакова, Г.Н. Федоров, И.И. Ковгунова отметили, что активность показателей неспецифических факторов иммунитета зависит от адаптационных возможностей и особенностей состояния окружающей среды. Поэтому нами проводилось изучения взаимосвязи лизоцима слюны не только с состоянием здоровья, возрастом, но и с сезонами года (табл. 2). Установлено, что в весенне-летний период показатели лизоцима слюны статистически достоверно выше, чем в осенне-зимний период. Более четко это прослеживалось в группе здоровых детей. У данной категории детей показатели лизоцима слюны в осенне-зимний период на 30,3 мкг/мл оказались ниже, чем в весенне-летний сезон, что, вероятно, связано со снижением защитных механизмов в осенне-зимнее время. Прирост их за весь год составил 40,9 мкг/мл. В 15-летнем возрасте показатели лизоцима слюны в осенне-зимний период на 25,8 мкг/мл, ниже, чем в весенне-летний сезон. Прирост их составлял 31,8 мкг/мл. В 16 летнем возрасте показатели лизоцима слюны в осенне-зимний период ниже на 30,0 мкг/мл, чем в весенне-летний период. Прирост их составлял 45,2 мкг/мл, что на 13,4 мкг/мл больше, чем у детей в 15 летнем возрасте. У подростков в 17 лет показатели лизоцима слюны в осенне-зимний период не превышали 61,1 мкг/мл. В то время как в весенне-летний сезон его показатели оказались на 42,1 мкг/мл выше, составляя 103,2 мкг/мл. Прирост их составлял более 53,5 мкг/мл, что на 8,3 мкг больше, чем у детей в 16 летнем возрасте и на 21,7 мкг/мл больше, чем у детей в 15 лет. Это, вероятно, обусловлено своеобразной реакцией иммунного ответа у здоровых детей в определенные сезоны года, учитывая возрастные особенности ребенка.

У детей с функциональной патологией показатели лизоцима слюны в осенне-зимний период составляли 53,4 мкг/мл, а в весенне-летний период они не превышали 50,0 мкг/мл, то есть значимых различий не наблюдалось. Прирост их за весь период составлял 5,9 мкг/мл, что на 35,0 мкг/мл меньше, чем у здоровых детей. В 15-летнем возрасте показатели лизоцима слюны в осенне-зимний период составляли 44,5 мкг/мл. Это на 9,0 мкг/мл меньше, чем в весенне-летний период (53,5 мкг/мл) и прирост их не превышал 6,9 мкг/мл, что значимо ниже, чем в этом возрасте у здоровых детей, где показатели составляли 48,7 мкг/мл и 74,5 мкг/мл соответственно (табл. 2). У детей 16-летнего возраста показатели лизоцима слюны в осенне-зимний (49,7 мкг/мл) и весенне-летний (54,9 мкг/мл) периоды выше на 5,2 мкг/мл и 1,4 мкг/мл, чем у детей 15 лет, но ниже, 8 мкг/мл и на 34,1 мкг/мл, чем у здоровых сверстников (55,5 мкг/мл и 88,5 мкг/мл). Прирост их составлял 8,5 мкг/мл, что на 1,6 мкг/мл больше, чем у детей в 15 лет, но значимых различий не установлено. В 17-летнем возрасте показатели лизоцима слюны в осенне-зимний период составляли 52,9 мкг/мл, что ниже на 3,2 мкг/мл, чем в весенне-летний сезон (56,1 мкг/мл). его показатели ниже на 3,2 мкг/мл и на 1,2 мкг/мл, чем у детей 16 лет, и ниже на 8,2 мкг/мл и 47, 1 мкг/мл, чем у здоровых сверстников. Прирост их составлял 4,6 мкг/мл, что на 2,3 мкг/мл больше, чем у 15-летних детей и на 3,9 мкг больше, чем у детей 16 летнего возраста. Но его прирост на 47,6 мкг/мл меньше, чем у здоровых сверстников, отражая более низкую защитную реакцию организма у детей с функциональными нарушениями.

При хронической патологии в стадии компенсации у детей в осенне-зимний период показатели лизоцима слюны составляли 44,0 мкг/мл, что 6,0 мкг меньше, чем у детей с функциональными нарушениями и на 11,1 мкг/мл меньше, чем у здоровых детей. В весенне-летний период показатели лизоцима слюны составляли 52,0 мкг/мл, что на 8,4 мкг/мл ниже, чем в осенне-зимний период, на 3,4 мкг/мл ниже, чем у детей с функциональными нарушениями и на 33,4 мкг/мл ниже, чем у здоровых детей. Прирост за год составил 13,3 мкг/мл, что на 6,4 мкг/мл меньше, чем у детей с функциональными нарушениями и на 17 мкг/мл меньше, чем у здоровых детей. Подтверждая мнение о том, что при формировании хронической патологии защитные факторы ниже, чем при функциональных нарушениях и при отсутствии патологии. У детей 15-летнего возраста с хронической патологией в стадии компенсации показатели лизоцима слюны в осенне-зимний период составляли 40,8 мкг/мл. Это на 2,1 мкг/мл ниже, чем в весенне-летний период (47,9 мкг/мл). Прирост их составлял 10,0 мкг/мл, что на 21,8 мкг/мл меньше, чем в этом возрасте у здоровых детей и на 3,7 мкг/мл меньше, чем у сверстников с функциональными нарушениями. У детей 16-летнего возраста показатели лизоцима слюны в осенне-зимний (43,8 мкг/мл) и весенне-летний (52,5 мкг/мл) периоды оказались выше на 3,0 мкг/мл и 9,6 мкг/мл, чем у детей 15-летнего возраста, но значимых различий не выявлено. Они ниже на 9,6 мкг/мл и на 3,6 мкг/мл, чем у сверстников с функциональными нарушениями и на 32,2 мкг/мл ниже, чем у здоровых сверстников. Прирост их составлял 13,0 мкг/мл, что на 3,0 мкг/мл больше, чем у детей в 15 лет, но

достоверных различий не установлено. В 17-летнем возрасте показатели лизоцима слюны в осенне-зимний период составляли 46,3 мкг/мл, что на 9,8 мкг/мл ниже, чем в весенне-летний сезон (55,1 мкг/мл). Его показатели (на 2,5 мкг/мл и на 2,6 мкг/мл) больше, чем у детей в 16 лет, на 7,6 мкг/мл и на 1,0 мкг/мл меньше, чем у сверстников с функциональными нарушениями и на 14,8 мкг/мл и 48,1 мкг/мл меньше, чем у здоровых сверстников. Прирост их составлял 14,2 мкг/мл, что на 4,2 мкг/мл больше, чем у 15 летних детей и на 1,2 мкг больше, чем у детей 16 летнего возраста, на 39,3 мкг/мл меньше чем у здоровых сверстников.

У детей с хронической патологией в стадии декомпенсации показатели лизоцима слюны в осенне-зимний период составляли 34,5 мкг/мл, а в весенне-летний период 46,0 мкг/мл, то есть значимых различий не наблюдалось. Их показатели на 13,5 мкг/мл и на 7,7 мкг/мл ниже, чем у детей с фоновой патологией. Также на 9,5 мкг/мл и на 6,0 мкг/мл ниже, чем у детей с хронической патологией в стадии компенсации, на 20,6 мкг/мл и на 39,4 мкг/мл, чем у здоровых детей. Прирост их за весь период составлял 13,0 мкг/мл, что на 27,9 мкг/мл меньше, чем у здоровых детей, на 7,1 мкг/мл больше, чем с функциональными нарушениями и на 0,3 мкг/мл меньше, чем у детей с хронической патологией в стадии компенсации. В 15-летнем возрасте показатели лизоцима слюны в осенне-зимний период составляли 37,7 мкг/мл, что на 0,4 мкг/мл ниже, чем в весенне-летний период (38,1 мкг/мл). Прирост их составлял 7,0 мкг/мл, что на 24,8 мкг/мл меньше, чем в этом возрасте у здоровых детей, на 7,9 мкг/мл меньше, чем у детей с функциональными нарушениями и на 3,0 меньше, чем у детей с хронической патологией в стадии компенсации (табл. 2). У детей 16-летнего возраста показатели лизоцима слюны в осенне-зимний (34,8 мкг/мл) на 2,2 мкг/мл ниже, а весенне-летний (44,7 мкг/мл) периоды выше на 6,6 мкг/мл, чем у детей в 15 лет. Показатели лизоцима слюны у детей с хронической патологией в стадии субкомпенсации ниже на 20,7 мкг/мл и на 43,8 мкг/мл, чем у здоровых детей. Они на 14,9 мкг/мл и 10,2 мкг/мл ниже, чем у сверстников с функциональными нарушениями и на 9,0 мкг/мл и 7,8 мкг/мл ниже, чем у детей с хронической патологией в стадии компенсации. Прирост их составлял 10,9 мкг/мл, что на 3,9 мкг/мл больше, чем у детей в 15 лет, но значимых различий не установлено. В 17-летнем возрасте показатели лизоцима слюны в осенне-зимний период составляли 36,8 мкг/мл, что ниже на 12,4 мкг/мл, чем в весенне-летний сезон (49,2 мкг/мл). Его показатели ниже на 2,0 мкг/мл и на 4,5 мкг/мл соответственно, чем у детей 16 лет, ниже на 14,8 мкг/мл и 49,3 мкг/мл, чем у здоровых сверстников. Также показатели лизоцима слюны у данной категории детей на 18,1 мкг/мл и 6,9 мкг/мл ниже, чем у детей с функциональными нарушениями и на 9,5 мкг/л и 5,9 мкг ниже, чем у детей хронической патологией в стадии компенсации. Прирост их за год составлял 13 мкг/мл, что на 6,0 мкг/мл больше, чем у 15-летних детей и на 2,1 мкг/мл ниже, чем у детей в 16 лет. Но его прирост за оказался на 34,5 мкг/мл меньше, чем у здоровых детей, на 8,4 мкг больше, чем у детей с функциональными нарушениями и на 1,2 мкг/мл меньше, чем в группе детей с хронической патологией в стадии компенсации, характеризуя более низкую реакцию защитных сил организма у детей в фазу обострения. Поэтому, начиная с зимнего периода независимо от возраста ребенка, необходимо проводить профилактические мероприятия для мобилизации защитных сил организма, особенно при хронических заболеваниях [9, 13, 16]. Изучение местного иммунитета у здоровых детей открывает новые перспективы прогнозирования возможного исхода различных заболеваний. Кроме того, подтвердилось предположение о том, что чем хуже состояние здоровья ребенка, тем ниже у него показатели лизоцима слюны, следовательно, низкие показатели местного иммунитета.

С учётом того, что в подростковом возрасте частота встречаемости поражений желудочно-кишечного тракта имеет тенденцию к росту, у подростков в 6 раз чаще встречаются эрозивные формы, в сравнении с детьми младшего школьного возраста [16]. В связи с этим, была поставлена задача: изучить показатели лизоцима слюны у подростков на разных этапах проявления гастродуоденита. Оказалось, что при наличии эрозивной формы гастродуоденита в период обострения показатели лизоцима слюны на 11,8 мкг/мл ниже (32,7 мкг/мл), чем в полную клиническую ремиссию (44,5 мкг/мл), что важно учитывать в ходе наблюдения за этим контингентом подростков.

При наличии функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта в активную фазу заболевания, показатели лизоцима слюны, как оказалось, не превышали 46,5 мкг/мл, что на 13,8 мкг/мл выше, чем при эрозивной форме гастродуоденита в фазе обострения. При функциональных нарушениях со стороны желудочно-кишечного тракта в стадии ремиссии показатели лизоцима слюны составляли 48,3 мкг/мл, что на 1,8 мкг/мл выше, чем в активную фазу и на 3,8 мкг/мл выше, чем в полную клиническую ремиссию при хроническом гастродуодените, но достоверных различий не установлено.

Как известно, функции слюны в поддержании целостности тканей полости рта обеспечиваются, прежде всего, нестимулированной (в состоянии покоя) ее секрецией, которая происходит в

отсутствии внешней стимуляции (например, жевания или вкусовых раздражителей). Скорость ее выделения может быть подвержена довольно значительным суточным и сезонным колебаниям, что было подтверждено и нашими исследованиями. Пик нестимулированной секреции приходится на середину дня, а в ночное время выделение слюны резко снижается. Пищеварительные функции обеспечиваются стимулированным током слюны в ходе самого приема пищи или при жевании. Стимулированная слюна отличается от нестимулированной как по скорости секреции, так и по составу. Первая характеризуется заметным преимуществом по сравнению с нестимулированной по нейтрализующей способности, минерализующему потенциалу, содержанию факторов местного иммунитета [12]. Проводя пищевой нагрузочный тест, установлено, что показатели лизоцима слюны до нагрузочного теста у подростков с функциональными нарушениями составляли $52,1 \pm 1,5$ мкг/мл. При приеме пищи показатели не превышали $44,7 \pm 3,7$ мкг/мл, спустя 1 час показатели лизоцима постепенно нарастали до $47,6 \pm 3,8$ мкг/мл, через 2 часа до $50,7 \pm 1,2$ мкг/мл, достигая первоначальных результатов через 4 часа после пищевой нагрузки. У детей с хронической гастроэнтерологической патологией до нагрузочного теста показатели не превышали $38,9 \pm 3,7$ мкг/мл, при приеме пищи показатели лизоцима снижались до $31,5 \pm 1,5$ мкг/мл, возвращаясь к первоначальному исходному уровню только через 6 часов. У здоровых детей до проведения нагрузочного пищевого теста показатели лизоцима составляли $77,2$ мкг/мл, после его проведения они снижались до $68,6$ мкг/мл и приходили к исходному уровню через 2 часа. Это значительно быстрее, чем у детей при наличии функциональной и хронической патологии.

Исходя из полученных данных, можно утверждать, что уровень лизоцима в слюне является важным информативным показателем, и его содержание в слюне позволяет давать обоснованные предположения об активности патологического процесса, в подтверждение мнения о том, что биологическая активность местных факторов защиты, оказывающий стимулирующее влияние на фагоцитоз, регулирующий проницаемость мембран и тканевых барьеров. Также он является надежным критерием и индикатором уровня здоровья и изменяется в зависимости от возраста, сезона года, а также активности патологического поражения.

Заключение

В исследовании нашёл подтверждение феномен увеличения с возрастом у подростков уровня лизоцима. У больных с эрозивной формой хронического гастродуоденита показатели содержания лизоцима слюны оказались статистически значимо ниже, чем у здоровых детей и детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта. Более низкие показатели лизоцима слюны характерны для детей с хронической гастродуоденальной патологией в фазу обострения.

Литература (references)

1. Баранов А.А., Дорофейчук В.Г. Лечебное питание при нарушениях защитных механизмов пищеварительного тракта у детей. Педиатрия. – 1984. – №6. – С. 73-75. [Baranov A.A., Dorofejchuk V.G. *Lechebnoe pitanie pri narushenijah zashhitnyh mehanizmov pishhevaritel'nogo trakta u detej. Peditrija. Therapeutic nutrition for violations of the protective mechanisms of the digestive tract in children. Pediatrics.* – 1984. – №6. – P. 73-75. (in Russian)]
2. Баранов А.А., Дорофейчук В.Г. Лизоцим: теория и практика. – М.: Н-Новгород, 1999. – 127 с. [Baranov A.A., Dorofejchuk V.G. *Lizocim: teorija i praktika. Lysozyme: theory and practice.* – Moscow: N-Novgorod, 1999. – 127 p. (in Russian)]
3. Бухарин О.В., Васильев Н.В. Лизоцим и его роль в медицине. – Томск, 1974. – 208 с. [Buharin O.V., Vasil'ev N.V. *Lizocim i ego rol' v medicine. Lysozyme and its role in medicine.* – Tomsk, 1974. – 208 p. (in Russian)]
4. Детская гастроэнтерология (избранные главы) / Под ред. А.А. Баранова, Е.В. Климанской, Г.В. Римарчук. – М., 2002. – 596 с. [*Detskaja gastrojenterologija (izbrannye glavy)*]. Ed. by A.A. Baranov, E.V. Klimanskaja, G.V. Rimarchuk. *Pediatric gastroenterology (selected chapters).* – Moscow, 2002. – 596 p. (in Russian)]
5. Долецкий С.Я., Стрекаловский В.П., Климанская Е.В., Сурикова О.А. Эндоскопия органов пищеварительного тракта у детей. – М.: Медицина, 1984. – 280 с. [Doleckij S.Ja., Strekalovskij V.P., Klimanskaja E.V., Surikova O.A. *Эндоскопия органов пищеварительного тракта у детей.* – М.: Медицина, 1984. – 280 с. (in Russian)]

- Klimanskaja E.V., Surikova O.A. *Jendoskopija organov pishhevaritel'nogo trakta u detej*. Endoscopy of the digestive tract in children. – Moscow: Medicina, 1984. – 280 p. (in Russian)]
6. Дорофейчук В.Г. Механизмы защитной функции лизоцима, фундаментальное прикладное значение // Нижегородский медицинский журнал. – 1996. – №2. – С. 9-13. [Dorofejchuk V.G. *Nizhegorodskij medicinskij zhurnal*. Nizhny Novgorod Medical Journal. – 1996. – N2. – P. 9-13. (in Russian)]
 7. Дорофейчук В.Г. Определение активности лизоцима нефелометрическим методом // Лабораторное дело. – 1968. – №1. – С. 28-30. [Dorofejchuk V.G. *Laboratornoe delo*. Laboratory work. – 1968. – N1, P. 28-30. (in Russian)]
 8. Дорофейчук В.Г., Шер С.А. Общебиологическая функция лизоцима пищеварительных секретов, обеспечивающих естественную толерантность организма к генетически чужеродным агентам // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение №36. – 2010. – Т.20, №5. – С. 121. [Dorofejchuk V.G., Sher S.A. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii. Prilozhenie N36*. Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology. App. N36. – 2010. – V.20, N5. – P. 121. (in Russian)]
 9. Концептуальные взгляды на здоровья ребенка / Под ред. В.Н. Шестаковой. – Смоленск, 2003. – 591 с. [Konceptual'nye vzglyady na zdorov'ja rebenka. Ed. by V.N. Shestakova. – Smolensk, 2003. – 591 s. (in Russian)]
 10. 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. 55-56. [Ljamec L.L., Evseev A.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2019. – V.18, N1. – P. 55-56. (in Russian)]
 11. Лямец Л.Л., Евсеев А.В., Козлова Е.К., Колпакова М.А. Способ вычисления мощности t-критерия в фармакологических исследованиях // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т.18, №4. – С. 28-38. [Ljamec L.L., Evseev A.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2019. – V.18, N4. – P. 28-38. (in Russian)]
 12. Микаелян Н.П., Комаров О.С., Давыдов В.В., Мейснер И.С. Биохимия ротовой жидкости в норме и при патологии. «Стоматология». – М.: Изд. ИКАР, 2017. – 64 с. [Mikaeljan N.P., Komarov O.S., Davydov V.V., Mejsner I.S. *Biohimija rotovoj zhidkosti v norme i pri patologii*. «Stomatologija». Moscow: Izd. IKAR. Endoscopy of the digestive tract in children. The biochemistry of the oral fluid is normal and pathological. "Dentistry". – 2017. – 64 p. (in Russian)]
 13. Морфофункциональные особенности развития детей подросткового возраста: проблемы, перспективы и пути их решения. Книга III, часть 1. Под редакцией В.Н. Шестаковой, Ю.В. Марченковой, Ж.Г. Чижовой. – Смоленск, 2020. – 514 с. [Morfofunkcional'nye osobennosti razvitija detej podrostkovogo vozrasta: problemy, perspektivy i puti ih reshenija. Kniga III, chast' 1. Morphofunctional features of the development of adolescent children: problems, prospects and ways to solve them. Book III, part 1. Ed. by V.N. Shestakova, Ju.V. Marchenkova, Zh.G. Chizhova. – Smolensk, 2020. – 514 p. (in Russian)]
 14. Овсянников В.Г., Торопкина Ю.Е., Краскевич В.В. и др. Лизоцим – грани возможного. Современные проблемы науки и образования (сетевое издание). – 2020. – 3 с. [Ovsjannikov V.G., Toropkina Ju.E., Kraskevich V.V. i dr. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija (setevoe izdanie)*. Modern problems of science and education (online edition). – 2020. – 3 p. (in Russian)]
 15. Циммерман Я.С., Ведерников В.Е. Хронические гастродуоденальные эрозии: клинико-патогенетическая характеристика, классификация, дифференцированная терапия // Клиническая медицина. – 2001. – №6. – С. 30-36. [Cimmerman Ja.S., Vedernikov V.E. *Klinicheskaja medicina*. Clinical medicine. – 2001. – N6. – P. 30-36. (in Russian)]
 16. Шестакова В.Н., Шкуркина Л.Г. Частота обострений заболеваний органов пищеварения у детей в зависимости от сезона года и метеорологических факторов // Труды Смоленского государственного медицинского института. Проблемы фазности и биоритмологии в диагностике и лечении гастроэнтерологических заболеваний. – Смоленск. – 1980. – Т.61. – С. 79-82. [Shestakova V.N., Shkurkina L.G. *Trudy Smolenskogo gosudarstvennogo medicinskogo instituta. Problemy faznosti i bioritmologii v diagnostike i lechenii gastrojenterolicheskikh zabolevanij*. Proceedings of the Smolensk State Medical Institute. Problems of phasing and biorhythmology in the diagnosis and treatment of gastroenteric diseases. – Smolensk, 1980. – V.61. – P. 79-82. (in Russian)]

Информация об авторах

Шестакова Вера Николаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: docmedvn@yandex.ru

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

Богормистрова Вероника Андреевна – клинический ординатор кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vebogormistrova@gmail.com

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

Удовенко Александр Андреевич – клинический ординатор кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: avr.wolf@yandex.ru

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

Лямец Леонид Леонидович – кандидат технических наук, доцент, заведующий кафедрой физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: lll190965@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.62-003.7-053.2

3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2022.4.12 EDN: RETFYH

КАЗУИСТИКА В КВАДРАТЕ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ДВУХСТОРОННИМ «БЛОКОМ ПОЧЕК», У РЕБЕНКА 6 МЕСЯЦЕВ**© Штыкова О.Н.¹, Легонькова Т.И.¹, Сарманова Л.В.², Шпаковская К.С.¹, Дубровина Ю.А.¹, Воднева Л.М.¹, Столярова М.В.¹, Толстикова Е.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, клинические проявления, факторы риска развития мочекаменной болезни у ребенка 6 месяцев.

Методика. Под наблюдением находился пациент Н., 6 месяцев с мочекаменной болезнью. Проводилось клиничко-лабораторное, инструментальное обследование и лечение согласно стандартам оказания медицинской помощи и клиническим рекомендациям по профилю заболевания.

Результаты. Представлен клинический случай пациента Н., 6 месяцев. Ребенок находился на стационарном лечении вначале в педиатрическом, затем в хирургическом отделениях г. Смоленска с клиническим диагнозом: Мочекаменная болезнь. Конкременты обеих почек. Осложнения: Блок почек. Хронический вторичный пиелонефрит, стадия обострения, функция почек нарушена. Сопутствующие заболевания: Рахит II период разгара, подострое течение. Железодефицитная анемия гипохромная, норморегенераторная, легкой степени тяжести. Синдром недеференцированной соединительнотканной дисплазии.

В связи с развившимся блоком почек пациенту дважды (на 16 и 20 сутки от момента заболевания) была выполнена цистоскопия, ретроградная катетеризация мочеточников, пиелоуретрального сегмента, устранение блока почек под общим обезболиванием. На 6 сутки после оперативного лечения ребенок переведен в урологическое отделение Российской детской клинической больницы имени Пирогова Минздрава России г. Москвы.

Заключение. В настоящее время мочекаменная болезнь у детей переходит из казуистики в реальность и представляет собой междисциплинарную проблему, требующую участия не только педиатров, урологов, нефрологов, хирургов, но и генетиков, диетологов, а также врачей других специальностей. После оперативного удаления мочевых камней с применением высокотехнологичных методов важным является последующее консервативное медикаментозное лечение с учетом возраста, типа камнеобразования и сопутствующих заболеваний у ребенка для улучшения качества жизни и прогноза.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, конкременты в почках, дети

SQUARED CASUISTRY: A CLINICAL CASE OF KIDNEY STONE DISEASE COMPLICATED BY A BILATERAL "KIDNEY BLOCK" IN A 6 MONTHS CHILD**Shtykova O.N.¹, Legonkova T.I.¹, Sarmanova L.V.², Shpakovskaya K.S.¹, Dubrovina Yu.A.¹, Vodneva L.M.¹, Stolyarova M.V.¹, Tolstikova E.A.¹**¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia²Children's Clinical Hospital, 16, Oktyabrskoi Revolutsii St., 214000, Smolensk, Russia*Abstract*

Objective. To study the course and clinical manifestations of urolithiasis in a 6-month-old child, to identify factors contributing to the development of urolithiasis.

Methods. Patient N., 6 months old, with urolithiasis was under observation. Clinical-laboratory, instrumental examinations and treatment in accordance with the standards of medical care for the profile of the disease were conducted.

Results. A clinical case of patient N. is presented. The patient was hospitalized at the Regional Clinical Hospital of Smolensk with a clinical diagnosis of urolithiasis, stones of both kidneys complicated by a block of kidneys. Chronic secondary pyelonephritis, exacerbation stage was diagnosed. Concomitant diseases are rickets II peak period, subacute course; mild IDA; undifferentiated connective tissue dysplasia.

Based on the totality of the results of the studies, the patient underwent cystoscopy, retrograde catheterization of the ureters, pyelourethral segment, elimination of the block of the kidneys under general anesthesia. According to laboratory, instrumental methods of examination, on the 20th day from the moment of the disease, the clinic of kidney block again increased on both sides. Repeated cystoscopy and removal of the block of the kidneys were performed. On the 22nd day of the disease, the child was transferred for further treatment to the urological department of the Russian Children's Clinical Hospital of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Conclusion. The treatment of KSD requires interaction between pediatricians, urologists, nephrologists, surgeons, gastroenterologists, endocrinologists, geneticists and nutritionists. After all, the surgical removal of urinary stones, even with the use of high-tech methods, is important for subsequent conservative, including medication, treatment, taking into account the type of stone formation and the presence of metabolic disorders in the child, which will significantly improve the quality of life and prognosis.

Keywords: urolithiasis, kidney stones, children

Введение

В настоящее время мочекаменная болезнь (МКБ) у детей раннего возраста переходит из казуистики в реальность, о чем свидетельствует частота ее встречаемости у детей, которая составляет 5-10% [5]. МКБ может возникнуть в любом возрасте, у мальчиков в 2-3 раза чаще. Заболеваемость среди подростков составляет 50-100 на 100000 [10]. Ряд авторов отмечает, что заболеваемость МКБ заметно растет среди пациентов всех возрастов [3, 9]. Рецидивы наблюдаются в 60% случаев по истечении 3 лет после установления диагноза [9, 11].

На формирования данной патологии влияют не только состояние здоровья ребенка, но и здоровье матери, ее образ жизни до и вовремя беременности, прием лекарственных средств во время беременности, хроническая никотиновая интоксикация, отягощенный семейный анамнез. Мочекаменная болезнь считается полиэтиологичным заболеванием, связанным со сложными физико-химическими процессами, происходящими как в целом в организме, так и на уровне мочевыводящей системы, врожденного или приобретенного характера [12].

Принято выделять два типа процессов камнеобразования: формального генеза (кристаллизационная и коллоидная теории); каузального генеза (влияние экзогенных и эндогенных факторов) [2]. Конкременты подразделяются на инфекционные (образовавшиеся вследствие инфекции), неинфекционные (не вызванные с инфекцией), лекарственные (при приеме лекарственных средств), и возникшие вследствие генетических нарушений [4].

Факторами риска камнеобразования у детей являются отягощенный семейный анамнез (наличие у ближайших родственников урологических заболеваний, мочекаменной болезни, метаболических нарушений), а так же проживание семьи в экологически неблагоприятных условиях. К факторам риска относится наличие у ребенка аномалий мочевыделительной системы (дивертикулов и кист чашечек, стриктуры мочеточника, обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента – ЛМС). К генетическим причинам высокого риска развития уrolитиаза относятся цистинурия (типы А, В, АВ), первичная гипероксалурия (ПГ), почечный канальцевый ацидоз (ПКА) 1-го типа [8].

Патогенез мочекаменной болезни у детей определяется изменением состава мочи с повышением ее кристаллообразующих свойств. С одной стороны, играет роль усиленное образование солей, а с другой стороны – недостаточность ингибиторов данного процесса. Кроме того, выявлена связь с диетой, богатой пуринами, и недостаточным потреблением жидкости. Аномалии развития и инфекции мочевыделительной системы могут спровоцировать обструкцию мочевых путей, что также усиливает процессы кристаллизации. В совокупности это приводит к выпадению в осадок солей кальция и мочевой кислоты, реже встречаются магнийсодержащие и белковые (цистиновые)

конкременты [8]. Настораживает, что в последние годы появились случаи МКБ у детей раннего возраста, что возможно связано с ухудшением экологической обстановки, миграцией населения, повышением минерализации воды, дефицита витаминов в продуктах питания, а также с увеличением влияния других факторов, способствующих нарушению обмена веществ в детском организме [2].

Цель исследования – изучить особенности течения, клинические проявления, факторы риска развития мочекаменной болезни у ребенка 6 месяцев.

Описание клинического случая

Под наблюдением находился пациент Н., 6 месяцев с мочекаменной болезнью. Проводилось клиничко-лабораторное, инструментальное обследование и лечение согласно стандартам оказания медицинской помощи и клиническим рекомендациям по профилю заболевания [5].

Клинический диагноз: Мочекаменная болезнь. Конкременты обеих почек. Осложнения: Блок почек. Хронический вторичный пиелонефрит, стадия обострения. Сопутствующие заболевания: Рахит II период разгара, подострое течение. Железодефицитная анемия гипохромная, норморегенераторная, легкой степени тяжести. Синдром недеференцированной соединительнотканной дисплазии.

Анамнез заболевания: заболевание началось остро с повышения температуры тела до 39-40°C, появления беспокойства, отсутствия стула. На 4 сутки заболевания ребенок госпитализирован в Центральную районную больницу. При обследовании в общем анализе крови выявлен нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), гипохромная анемия легкой степени тяжести, в общем анализе мочи – протеинурия, лейкоцитурия, макрогематурия, оксалурия. Учитывая тяжесть состояния, выраженность клинических симптомов, мальчик переведен в Детскую клиническую больницу города Смоленска.

Анамнез жизни: ребенок родился от 5 беременности, 3 преждевременных родов, гестационный возраст 30 недель, масса при рождении 1450 г. Беременность протекала на фоне отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза (2 медицинских аборта, угроза прерывания беременности), отягощенного соматического анамнеза матери (хронический пиелонефрит), хронической никотиновой интоксикации. На 15 неделе беременности мать перенесла токсоплазмоз, в 17 недель выявлено краевое предлежание плаценты, анемия легкой степени. Ребенок находился на искусственном вскармливании с рождения.

Жалобы на момент поступления: на подъемы температуры тела у ребенка до 39-40°C, беспокойство. Общее состояние ребенка на момент поступления средней степени тяжести за счет симптомов интоксикации и мочевого синдрома. Температура тела 37,5 С, ЧСС – 138 ударов в мин, ЧДД – 32 в мин. При осмотре кожные покровы бледные, периорбитальный цианоз. Выявлены стигмы дизэмбриогенеза: готическое небо и гипертелоризм. Разведение в тазобедренных суставах не в полном объеме. При аускультации легких дыхание ослабленное везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца, звучные, ритмичные, систолический шум на верхушке. Живот умеренно вздут, пальпация безболезненная. Выявлены пастозность мошонки, мягких тканей надлобковой области, положительный симптом Пастернацкого с обеих сторон. Стул и мочеиспускание не нарушены.

При проведении лабораторного обследования в общем анализе крови выявлен нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево (лейкоциты $19,6 \times 10^{12}/л$, палочкоядерные 5%, сегментоядерные 45%), ускорение СОЭ (22 мм/ч), анемия легкой степени тяжести (гемоглобин 102 г/л, снижены MCV, MCH); в общем анализе мочи: протеинурия (3,0 г/л), лейкоцитурия (лейкоциты покрывают все поля зрения), макрогематурия (эритроциты покрывают все поля зрения), оксалурия +++ , слизь ++. В биохимическом анализе крови: повышение С-реактивного белка (48 г/л), снижение уровня сывороточного Fe (4,8 мкмоль/л). В анализе мочи по Нечипоренко лейкоциты покрывают все поля зрения. Тест на кальцифилаксию – положительный. При посеве мочи на флору и чувствительность к антибиотикам обнаружена E.coli 10^6 КОЕ/мл.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) почек выявлено незначительное увеличение размеров правой почки (60×29×32мм), размеры левой почки – средние (59×27×31 мм), повышение эхогенности коркового слоя паренхимы обеих почек, расширена чашечно-лоханочная система (ЧЛС) правой почки (лоханка 11 мм, средняя группа чашечек – 6-7 мм, верхняя группа чашечек – 6мм), расширение лоханки левой почки до 6 мм, верхней группы чашечек до 4 мм. В чашечно-лоханочной системе правой почки визуализируются три конкремента (гиперэхогенные структуры)

размерами 6×5 мм, 6×7 мм, 3×4 мм, интенсивная акустическая тень, в ЧЛС левой почки визуализируется один конкремент (гиперэхогенная структура) размером 10×5 мм с интенсивной акустической тенью (рис. 1).

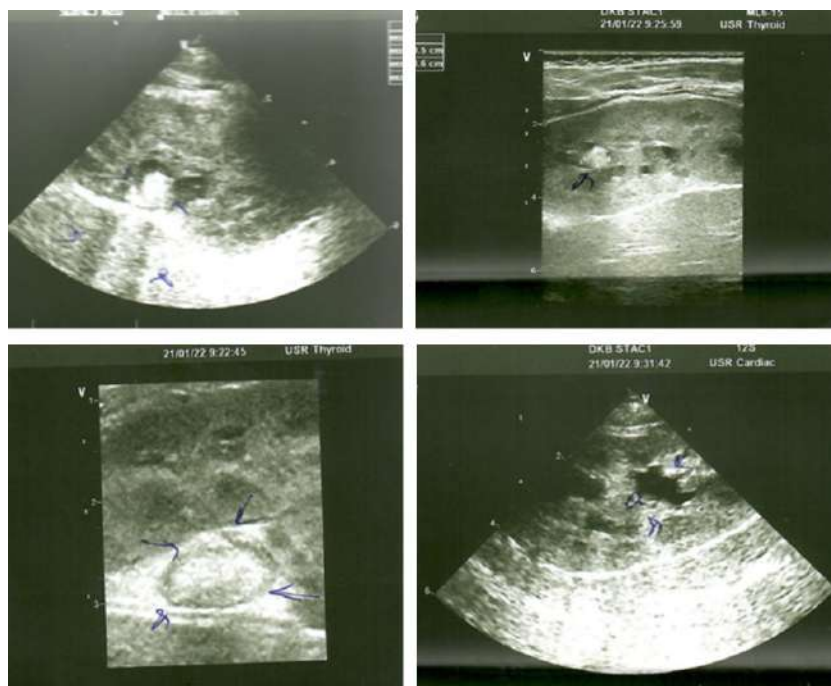


Рис. 1. УЗИ почек пациента Н., возраст 6 месяцев

Лечение: лечение проводилось согласно стандартам оказания медицинской помощи и клиническим рекомендациям по профилю заболевания [5]. Ребенок получал антибактериальную терапию: цефотаксим по 450 мг 2 раза в сутки внутримышечно. Учитывая отсутствие положительной динамики на фоне лечения на 5 день добавлен амикацин 90 мг 1 раз в сутки внутримышечно. С целью поддержания нормальной микрофлоры кишечника на фоне антибактериальной терапии назначались пробиотики – аципол по 5 капель 1 раз в день. Однако, не смотря на проводимое лечение, пациент продолжал лихорадить до 38°C, сохранялся мочевого синдром в виде лейкоцитурии, гематурии.

Учитывая выявленные конкременты в почках, сохраняющуюся лихорадку до фебрильных цифр, отрицательную динамику по данным общего анализа крови (нарастание скорости оседания эритроцитов до 27 мм/ч), сохранение лейкоцитурии и гематурии в анализах мочи, жалобы матери на беспокойство ребенка, на 12 сутки от начала заболевания мальчик был переведен в детское хирургическое отделение Смоленской областной клинической больницы.

На 16 сутки от момента заболевания у ребенка появилась задержка мочи, в связи с чем была проведена мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства, и на фоне мочекаменной болезни выявлен блок почек с обеих сторон, пиелокаликоектазия с двух сторон, диффузные изменения паренхимы почек.

Была выполнена цистоскопия, ретроградная катетеризация мочеточников, пиелоуретрального сегмента (ПУС), устранение блока почек под общим обезболиванием. После удаления катетеров из устья мочеточников отходили конкременты, слизь, фибрин, отмечено поступление мочи. Конкременты смещены от пиелоуретрального сегмента. В послеоперационном периоде ребенок находился в реанимационном отделении, где получал следующее лечение: цефтриаксон 350 мг 1 раз в день внутримышечно, амикацин 90 мг 1 раз в день внутримышечно, инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами. На 4 сутки после операции у ребенка вновь отмечалось нарастание клиники блока обеих почек, в связи с чем выполнена повторная цистоскопия и устранение блока почек. На 6 сутки после операции ребенок переведен для дальнейшего лечения в урологическое отделение Российской детской клинической больницы имени Пирогова Минздрава России г. Москвы.

Обсуждение клинического случая

В литературе чаще описываются клинические случаи мочекаменной болезни у взрослых [6] и единичны случаи у детей [1, 7]. Представленный клинический случай дает возможность проанализировать факторы риска формирования МКБ, демонстрирует особенности течения заболевания, тактику ведения и возможные осложнения у детей раннего возраста, что важно для обмена опытом в связи с немногочисленными публикациями по данной проблеме.

Среди факторов риска МКБ у детей на первом месте находится отягощенный семейный анамнез (наличие урологических заболеваний у родственников, особенно мочекаменной болезни), аномалии развития и инфекционно-воспалительные заболевания мочевой системы, обструкции, стаз мочи, гиперкальциурия [5].

При анализе обзора литературы по данной теме, наше внимание привлёк описанный клинический случай мочекаменной болезни у девочки в возрасте 1 года 10 месяцев [1]. У ребенка были выявлены 4 диагностических критерия фетального алкогольного синдрома: дефицит массы тела и роста, лицевые дисморфии, поражение центральной нервной системы, пренатальное воздействие алкоголя (мать ребенка страдала хроническим алкоголизмом), а также пороки сердца, костной и мочевыделительной систем. В возрасте 5 месяцев установлен диагноз мочекаменная болезнь. Повторно ребенок обследовался в нефрологическом отделении в 1 год 10 месяцев. При ультразвуковом исследовании выявлены признаки мочекаменной болезни, гидронефроза слева, каликопиелозктазии справа. На основании полученных данных был поставлен клинический диагноз: Фетальный алкогольный синдром. Множественные врожденные пороки развития: врожденный порок сердца (подаортальный дефект межжелудочковой перегородки, двустворчатый аортальный клапан); врожденный порок развития головного мозга (агенезия мозолистого тела – полная форма), микроцефалия. Гидронефроз 3-4 степени слева. Каликопиелозктазия справа с нарушением уродинамики на уровне лоханочно-мочеточникового сегмента. Мочекаменная болезнь, камни обеих почек. Хронический пиелонефрит [1].

Таким образом, в данном клиническом примере высоким риском метаболических нарушений у ребенка, приводящих к образованию конкрементов в почках явилось наличие у матери хронического алкоголизма и наличие у ребенка гидронефроза, каликопиелозктазии с нарушением уродинамики.

При анализе представленных клинических случаев, установлено, что факторами риска формирования конкрементов в почках у детей являются осложненное течение беременности и родов у матери, отягощенный соматический анамнез, хронические интоксикации (алкогольная и никотиновая), недоношенность и другие. В научной литературе опубликован случай мочекаменной болезни с двухсторонней обструкцией мочевых путей, обусловленной нефролитиазом у ребенка одного года, выявленный в 2019 г. в Нижегородской области [7]. Как и в описанном нами клиническом случае, данный ребенок заболел остро. Заболевание началось с появления беспокойства, отказа от еды. В отличие от нашего пациента, у данного ребенка сразу развился блок почек, который сопровождался полным отсутствием мочи. По данным УЗИ почек обнаружен двухсторонний нефролитиаз, в связи с чем, пациент в экстренном порядке направлен в хирургическое отделение.

На момент поступления в стационар время анурии составило 72 ч., мальчик был госпитализирован в реанимационное отделение. В биохимическом анализе крови отмечена азотемия: креатинин крови повышен до 296 мкмоль/л, мочевина – до 19 ммоль/л. По данным УЗИ почек, обнаружены признаки двухстороннего гидронефроза на фоне нефролитиаза (справа в лоханке конкремент до 17 мм, слева до 13 мм). По данным компьютерной томографии выявлены конкременты лоханок обеих почек (17 и 13 мм). В экстренном порядке проведено стентирование правого и левого мочеточника мочеточниковыми катетерами (Ch 4). После улучшения состояния для дальнейшего лечения ребёнка переведен в Российский научный центр рентгенорадиологии г. Москвы, где выполнены чрезкожная пункционная нефростомия справа, установка внутреннего стента с левой стороны. В связи с ухудшением состояния в результате непрерывно рецидивирующего обструктивного пиелонефрита, дальнейшее лечение получал по месту жительства в Нижегородской областной детской клинической больнице. Мальчику выполнена лапароскопическая пиелолитотомия справа с сохранением нефростомы, а затем люмботомия, пиелолитотомия слева с удалением конкремента и последующим извлечением стента. Ребенок выписан с улучшением: нормализация биохимических показателей крови и купирование пиелонефрита [7]. Возможно более поздняя постановка диагноза у данного пациента (на 6 месяцев позже, чем у описанного нами ребенка), привела к выраженной клинической картине, образованию больших по размерам конкрементов и внезапно развившемуся блоку почек.

Заключение

Таким образом, в настоящее время мочекаменная болезнь у детей переходит из казуистики в реальность и представляет собой междисциплинарную проблему, требующую участия не только педиатров, урологов, нефрологов, хирургов, но и генетиков, диетологов, а также врачей других специальностей. После оперативного удаления мочевых камней с применением высокотехнологичных методов важным является последующее консервативное медикаментозное лечение с учетом возраста, типа камнеобразования и сопутствующих заболеваний у ребенка для улучшения качества жизни и прогноза.

Литература (references)

1. Аверьянова Н.И., Рудавина Т.И., Кичигина Л.А. Клинический случай мочекаменной болезни у ребенка с фетальным алкогольным синдромом // Вятский медицинский вестник. – 2016. – Т.3, №2. – С. 1-6. [Averyanova N.I., Rudavina T.I., Kichigina L.A. *Vyatskij medicinskij vestnik*. Vyatka Medical Bulletin. – 2016. – V.3, N2. – P. 1-6. (in Russian)]
2. Белай С.И., Довбыш М.А., Белай И.М. Мочекаменная болезнь: актуальность вопроса и перспективы его развития // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2017. – Т.15, №5. – С. 19-26. [Belai S.I., Dovbysh M.A., Belai I.M. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. Bulletin of Vitebsk State Medical University. – 2017. – V.15, N5. – P. 19-26. (in Russian)]
3. Голованов С.А., Сивков А.В., Дрожжева В.В. и др. Метаболические факторы риска и формирование мочевых камней. Исследование II: Влияние фосфатурии и магнийурии // Экспериментальная и клиническая урология. – 2017. – Т.3, №2. – С. 40-46. [Golovanov S.A., Sivkov A.V., Drozhzheva V.V. et al. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya*. Experimental and clinical urology. – 2017. – V.3, N 2. – P. 40-46. (in Russian)]
4. Комяков Б.К. Урология. 2-е изд. Москва: Гэотар-Медиа. – 2018. – С. 480. [Komyakov B.K. *Urologiya*. Urology. 2nd edition. Moscow: Geotar-Media. – 2018. – P. 480. (in Russian)]
5. Клинические рекомендации. Мочекаменная болезнь у детей, 2016. – С. 10-15. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/мочекаменная-болезнь-у-детей-рекомендации-рф/15886> [Klinicheskie rekomendacii. *Mochekamennaya bolezni' u detej*. Clinical recommendations. Urolithiasis in children, 2016. – P. 10-15. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/urolithiasis-in-children-recommendations-rf/15886> (in Russian)]
6. Литвинова М.М., Филиппова Т.В., Светличная Д.В. и др. Молекулярно-генетические технологии в диагностике моногенных форм уролитиаза: клинические наблюдения // Урология. – 2020. – Т.5, №3. – С. 10-16. [Litvinova M.M., Filippova T.V., Svetlichnaya D.V., *Urologiya*. Urology. – 2020. – V.5, N3. – P. 10-16 (in Russian)]
7. Тибилев А.З. Хафизова Л.А. Киреева Н.Б. Случай мочекаменной болезни, осложненной двухсторонним «блоком почек», у ребенка одного года // Детская хирургия. – 2020. – Т. 24, №10. – С. 79. [Tibilov A.Z. Khafizova L.A. Kireeva N.B. *Detskaya hirurgiya*. Pediatric surgery. – 2020. – V.24, N10. – P. 79 (in Russian)]
8. Черепанова Е.В., Дзеранов Н.К. Метафилактика мочекаменной болезни в амбулаторных условиях // Экспериментальная и клиническая урология. – 2015. – №2. – С. 20-25. [Cherepanova E.V., Dzeranov N.K. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya*. Experimental and clinical urology. – 2015. – N2. – P. 20-25. (in Russian)]
9. Alpay H., Ozen A., Gokce I., Biyikli N. Clinical and metabolic features of urolithiasis in children // *Pediatr nephrol*. – 2019. – V.24, N11. – P. 2203-2209.
10. Romero V., Akpınar H., Assimos D.G. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors // *Urology*. – 2017. – N51. – P. 893-902.
11. Routh J., Graham D., Nelson C. Epidemiological trends in pediatric urolithiasis at United States freestanding pediatric hospitals // *Journal of Urology*. – 2016. – V.184, N3. – P. 1100-1104.
12. Sas D.J., Hulsey T.C., Shatat I.F. et al. Increasing incidence of kidney stones in children evaluated in the emergency department // *Pediatr*. – 2019. – V.21, N17. – P. 1931-1937.

Информация об авторах

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

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

Сарманова Лариса Васильевна – заведующая педиатрическим отделением ОГБУЗ «Детская клиническая больница» г. Смоленска.

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

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

Столярова Мария Владимировна – студентка педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России E-mail: stolyarova-99@list.ru

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.98:576.858-053.2

3.1.20 Кардиология 3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2022.4.13 EDN: RLIOQO

АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПАТТЕРНОВ У ДЕТЕЙ С COVID-19 В ОСТРЫЙ ПЕРИОД ЗАБОЛЕВАНИЯ ПО ДАННЫМ ЗА 2021-2022 гг.

© Литвинова А.А., Соколовская В.В., Литвинова И.А., Крикова А.В., Козлов Р.С.

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

Резюме

Цель. Проанализировать основные показатели ЭКГ у педиатрических пациентов, находящихся на стационарном лечении по поводу новой коронавирусной инфекции за период 2021-2022 гг.

Методика. Проведен ретроспективный анализ данных архивных историй болезни пациентов от 0 до 18 лет с диагнозом «новая коронавирусная инфекция». Исследование проводилось на базе ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска. После применения критериев включения и исключения, в анализ включено 135 историй болезни. Изучены основные ЭКГ-показатели. Выявлены изменения нормальных ЭКГ-паттернов и ведущие патологические ЭКГ-синдромы.

Результаты. Выявлены ЭКГ-синдромы «правожелудочкового стресса»: правопредсердный зубец P – 5,9% случаев, высокий R, маленький S в V1 – 20%, глубокий S в V5, V6 – 11,8%, депрессия ST – 6,7%, нарушение внутрижелудочковой проводимости по нижней стенке – 7,4%, признаки напряжения миокарда ПЖ – 10,4%, признаки метаболических нарушений миокарда ПЖ – 2,2%, нарушение внутрижелудочковой проводимости по ПНПГ – 5,2%, диффузное снижение восстановления в миокарде ПЖ – 2,9%. Диагностированы нарушения ритма: синусовая аритмия (n=65), синусовая брадикардия (15,3%), экстрасистолы по типу предсердной бигеминии (1,5%), одиночные предсердные экстрасистолы (0,7%). У 1 пациента отмечалась АВ-блокада I степени. У 17 пациентов зарегистрирован полифокусный предсердный ритм.

Заключение. Полученные результаты позволяют отметить высокую частоту встречаемости поражения сердечно-сосудистой системы у детей с COVID-19. Пациентам с изменениями нормальных ЭКГ-паттернов в острый период болезни рекомендовано проведение холтеровского мониторинга ЭКГ.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, ЭКГ, сердечно-сосудистые осложнения

ANALYSIS OF THE MAIN ELECTROCARDIOGRAPHIC PATTERNS IN CHILDREN WITH COVID-19 IN THE ACUTE PERIOD OF THE DISEASE ACCORDING TO DATA FOR 2021-2022

Litvinova A.A., Sokolovskaya V.V., Litvinova I.A., Krikova A.V, Kozlov R.S.

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

Abstract

Objective. To analyze the main ECG indicators in pediatric patients undergoing inpatient treatment for a new coronavirus infection for the period 2021-2022.

Methods. A retrospective analysis of data from archival medical histories of patients aged 0 to 18 years with a diagnosis of "new coronavirus infection" was carried out. The study was conducted on the basis of the Clinical Hospital N1 in Smolensk. After applying the inclusion and exclusion criteria, 135 case histories were included in the analysis. The main ECG indicators were studied. Changes in normal ECG patterns and leading pathological ECG syndromes were revealed.

Results. ECG syndromes of "right ventricular stress" were revealed: atrial prong P – 5.9% of cases, high R, small S in V1 – 20%, deep S in V5, V6 – 11.8%, depression ST – 6.7%, violation of intraventricular conduction along the lower wall – 7.4%, signs of pancreatic myocardial tension – 10.4%, signs of metabolic disorders of the pancreatic myocardium – 2.2%, violation of intraventricular conduction by right bundle-branch – 5.2%, diffuse decrease in recovery in the pancreatic myocardium – 2.9%. Rhythm disturbances were diagnosed: sinus arrhythmia (n=65), sinus bradycardia (15.3%), extrasystoles by the

type of atrial bigemina (1.5%), single atrial extrasystoles (0.7%). 1 patient had a grade I AV block. A polyphocus atrial rhythm was registered in 17 patients.

Conclusions. The results obtained allow us to note the high incidence of cardiovascular system damage in children with COVID-19. Holter ECG monitoring is recommended for patients with changes in normal ECG patterns during the acute period of the disease.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19, ECG, cardiovascular complications

Введение

Первый случай новой коронавирусной инфекции COVID-19 был зарегистрирован в Ухане (Китай) в декабре 2019 года. Вскоре болезнь распространилась по всему миру, приобретя характер пандемии. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, к августу 2022 г. более 590 миллионов человек были заражены вирусом SARS-CoV-2, а число летальных исходов составило более 1,08% [2, 10, 13, 16]. В настоящее время хорошо известно, что вирус SARS-CoV-2 поражает не только органы дыхательной системы. Доказано, что при новой коронавирусной инфекции в патологический процесс могут вовлекаться сердечно-сосудистая, желудочно-кишечная, эндокринная, мочевыделительная системы, а также затрагиваться структуры центральной и периферической нервных систем [3]. Особый интерес, ввиду высокого процента встречаемости, вызывает изучение вопросов патофизиологии и клинических особенностей поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) [1]. Еще в начале пандемии китайскими учеными (Ruan Q et al, 2020) была продемонстрирована связь между наличием осложнений со стороны ССС и повышенной смертностью при COVID-19. Так, было показано, что среди умерших от новой коронавирусной инфекции непосредственной причиной смерти у 33% явилось острое повреждение миокарда и/или сердечная недостаточность [12]. Аналогичные результаты получили в ходе своего исследования и Shi et al (2020). Используя регрессионную модель Кокса, ученые доказали, что пациенты, имеющие осложнения со стороны ССС, подвергались более высокому риску смерти на протяжении всего заболевания по сравнению с контрольной группой [14]. Зарубежными и отечественными коллегами доказано, что вирус SARS-CoV-2 вызывает прямое повреждение миокарда, индуцирует возникновение различных нарушений ритма и проводимости, а в ряде случаев – острого коронарного синдрома, приводящего к острой сердечной недостаточности. Так, в исследовании Italia L et al (2021) у 30% госпитализированных с диагнозом COVID-19 и отсутствием в анамнезе коморбидной сердечной патологии было зарегистрировано повышение уровня сердечных биомаркеров (лактатдегидрогеназы – LDH, тропонина I – TnI, высокочувствительного тропонина – hs-TnI, креатинфосфокиназы MB – CK-MB, миоглобина – Myo). При этом величина повышенного тропонина прямо коррелировала с неблагоприятными клиническими исходами [8]. Стоит отметить, что жалобы со стороны ССС сохраняются и при выписке пациентов на амбулаторный этап лечения. Так, по данным крупного исследования Desai AD et al (2022), более половины реконвалесцентов предъявляли жалобы на нарушение нормальной работы сердца [5]. Помимо субъективных симптомов (боли в груди, учащенное сердцебиение), имеются и объективные данные, демонстрирующие поражение сердечно-сосудистой системы. Так, например, зарубежными коллегами сообщалось об увеличении частоты синдрома постуральной тахикардии (POTS). В крупном исследовании Puntmann VO et al были обследованы молодые спортсмены, перенесшие новую коронавирусную инфекцию. Стоит отметить, что до COVID-19 ежегодные профилактические осмотры не выявляли у исследуемой группы пациентов никакой патологии со стороны сердечно-сосудистой системы. По результатам исследования, в постковидный период у 2,3% спортсменов был выявлен миокардит, причем у большей половины отсутствовали какие-либо жалобы со стороны ССС, и поражение миокарда было диагностировано с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца. Кроме того, последующая рутинная МРТ выявила продолжающееся воспаление у 60% пациентов с постоянным повышением уровня высокочувствительного тропонина Т у 71% пациентов [11].

Таким образом, на сегодняшний день опубликовано достаточное количество исследований, позволяющих сделать вывод – при новой коронавирусной инфекции сердечно-сосудистая система является одной из главных мишеней вируса [3,12]. При этом функциональные и органические поражения развиваются не только у пациентов из группы риска, но и у абсолютно здоровых, не имеющих в анамнезе какой-либо коморбидной патологии, людей. Стоит отметить, что большинство опубликованных работ посвящено исследованию поражения ССС у взрослых, и лишь в отдельных трудах можно встретить описание патологии сердца при новой коронавирусной у педиатрических пациентов. В то же время электрокардиограммы, входящие в так называемый

«золотой стандарт» обследования при COVID-19, демонстрируют врачам практического здравоохранения различные нарушения ритма и проводимости в том числе и среди детской популяции [7]. Долгосрочные последствия COVID-19 до сих пор до конца не изучены, однако не вызывает сомнений факт длительного страдания сердца и сосудов, что находит подтверждение в объективных методах исследования. Наблюдая за педиатрическими пациентами с 2020 г. обнаружили интересные данные – у большей половины детей без коморбидной сердечной патологии (по анамнестическим данным) при COVID-19 развиваются поражения ССС. Изменения, выявляемые на электрокардиограмме, могут стать хорошей предикцией своевременной диагностики поражения сердечно-сосудистой системы. По нашим глубоким убеждениям, каждый ребенок со значимыми изменениями на ЭКГ в острый период инфекции и/или жалобами со стороны сердечно-сосудистой системы, появившимися в период реконвалесценции, должен быть направлен на обследование к узкому специалисту в области кардиологии. Оценка клинического состояния и выбор тактики ведения должны осуществляться с учетом анамнестических данных, данных физического исследования, результатов ЭКГ в 12 отведениях, 24-часового холтеровского мониторирования ЭКГ, уровня сердечных биомаркеров и данных визуализационных методов исследования.

Методика

Проведен ретроспективный анализ данных архивных историй болезни пациентов от 0 до 18 лет, находящихся на стационарном лечении в ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска за период 2021-2022 гг. Разработаны следующие критерии включения: возраст от 0 до 18 лет, наличие диагноза «новая коронавирусная инфекция COVID-19» с идентификацией вируса методом ПЦР-исследования, легкое и среднетяжелое течение заболевания, отсутствие в анамнезе указаний на сердечно-сосудистую патологию, отсутствие морбидных заболеваний, способных вторично вызвать поражение сердечно-сосудистой системы. Критерии исключения: наличие патологии и изменений на ЭКГ покоя до коронавирусной инфекции, коморбидная патология сердечно-сосудистой или иных систем, при которой возможны самостоятельные (не связанные с COVID-19) электрокардиографические изменения. После применения критериев включения и исключения, в анализ было включено 135 историй болезни. Пристальное внимание уделено изучению основных ЭКГ-зубцов, интервалов и сегментов, частоты сердечных сокращений. Выявлены изменения нормальных ЭКГ-паттернов и ведущие патологические ЭКГ-синдромы.

Статистическая обработка данных была выполнена с использованием расчета средних величин и критерия χ^2 . Для качественных данных описательная статистика приведена в виде абсолютных значений и относительных частот (n, %). Статистическая значимость признавалась при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Доказано, что COVID-19 может негативно влиять на сердечно-сосудистую систему, приводя к изменению нормальных электрокардиографических паттернов. Патогенетически это может объясняться прямым воздействием вируса на миокард и эндотелий сосудов, развитием системного воспаления, действием цитокинов, гипоксическим повреждением, электролитными нарушениями, коронарными спазмами, гиперкоагуляцией и образованием микротромбов [15]. Патологическое воздействие вируса SARS-CoV-2 на легкие индуцирует развитие «правожелудочкового стресса», что проявляется изменениями нормальных паттернов ЭКГ. Так, согласно полученным результатам, наиболее часто отмечались следующие электрокардиографические синдромы: правопредсердный зубец P – 5,9% случаев, высокий R, маленький S в V1 – 20%, глубокий S в V5, V6 – 11,8%, депрессия ST – 6,7%, нарушение внутрижелудочковой проводимости по нижней стенке – 7,4%, признаки напряжения миокарда ПЖ – 10,4%. Реже регистрировались признаки метаболических нарушений миокарда ПЖ, нарушение внутрижелудочковой проводимости по ПНПГ, снижение вольтажа ЭКГ как отражение эмфизематозных влияний, диффузное снижение восстановления в миокарде ПЖ (табл.). Стоит отметить, что подобные электрокардиографические изменения могут свидетельствовать о значительном структурно-функциональном страдании выходного тракта правого желудочка, что, в свою очередь, может индуцировать развитие фенотипа синдрома Бругада и, как следствие, фатальных желудочковых аритмий [1, 10].

Таблица . Частота регистрации отдельных электрокардиографических паттернов, указывающих на правожелудочковый стресс

Синдром ЭКГ	Абсолютные значения	Относительные значения (%)
Правопредсердный зубец Р	8	5,9
Высокий R, маленький S в V1	27	20
Глубокий S в V5, V6	16	11,8
Депрессия ST	9	6,7
Нарушение внутрижелудочковой проводимости по нижней стенке	10	7,4
Нарушение внутрижелудочковой проводимости по ПНПГ	7	5,2
Признаки напряжения миокарда ПЖ	14	10,4
Признаки метаболических нарушений миокарда ПЖ	3	2,2
Снижение вольтажа ЭКГ (как отражение эмфизематозных влияний)	3	2,2
Диффузное снижение восстановления в миокарде ПЖ	4	2,9

При анализе ЭКГ детей, больных новой коронавирусной инфекцией, более чем в половине случаев нами была отмечена измененная морфология зубца Т (инверсированный, плоский, высокий). Однако однозначно интерпретировать подобные изменения не представляется возможным. Известно, что до закрытия артериального протока системное кровообращение ребенка в основном обеспечивается работой правых отделов сердца, вследствие чего правый желудочек до определенного возраста больше левого [4]. Поэтому, в данной ситуации, инверсия зубца Т является физиологической и, в случае изолированного проявления, не может трактоваться как патология. Кроме того, до 8 лет в грудных отведениях V1-V3 могут наблюдаться так называемые ювенильные перевернутые зубцы Т, что также является вариантом нормы. В этих же отведениях зубец Т может иметь вид «верблюжьего горба». Такая конфигурация обусловлена особым паттерном реполяризации у детей [7]. Принимая во внимание описанные особенности, мы расценивали изменения нормальных паттернов зубцов Т как проявления правожелудочкового стресса с учетом возраста и наличия других сопутствующих электрокардиографических изменений. У двух пациентов (1,5%) были выявлены ЭКГ-признаки страдания и левых отделов сердца, в частности, левого желудочка. Регистрировались такие ЭКГ-паттерны, как глубокий зубец S в V1, V2, высокий зубец R в V5, V6.

Синусовая аритмия была зарегистрирована у 65 детей (48,1%), при этом у 70,2% пациентов отмечалась синусовая тахикардия. Стоит отметить, что в 23,5% случаев повышение частоты сердечных сокращений не сопровождалось гипертермией и, следовательно, не являлась нормальной компенсаторной реакцией сердечно-сосудистой системы. Полученные нами результаты согласуются с данными зарубежных исследований. Так, Long B et al (2021) показал, что синусовая тахикардия является наиболее распространенным ЭКГ-изменением при COVID-19, в то время как фибриляция и трепетание предсердий, желудочковые аритмии, различные брадикардии, изменения интервалов и осей ЭКГ встречаются значительно реже [9]. Предполагаемые механизмы аритмогенности при вирусных инфекциях и, в частности, при COVID-19, обусловлены взаимодействием между организмом хозяина и вирусными частицами. Так, взаимодействие SARS-CoV-2 с ACE-2 рецепторами, развитие интерстициального отека и, в дальнейшем, фиброза приводят к развитию электролитного дисбаланса, нарушениям процессов реполяризации, генерации и проведения потенциала действия. Развивающееся электрофизиологическое и структурное ремоделирование является, по последним данным, одним из главных механизмов аритмии [6]. Регистрация на электрокардиограмме синусовой тахикардии без гипертермии требует обязательного снятия ЭКГ в последующие дни стационарного лечения для отслеживания динамики сердечного ритма, а также проведение холтеровского мониторирования ЭКГ в период реконвалесценции. К сожалению, на практике подобным нарушениям ритма не уделяется должного внимания. Необходимо помнить, что синусовая тахикардия доказано является независимым предиктором тяжести заболевания и неблагоприятных исходов при COVID-19. Встречались и другие нарушения ритма: синусовая брадикардия (15,3%), экстрасистолы по типу предсердной бигеминии (1,5%), одиночные предсердные экстрасистолы (0,7%). Стоит отметить, что не было выявлено статистически значимой взаимосвязи между степенью поражения легких и частотой развития аритмий. Кроме того, при легких формах COVID-19 аритмии встречались не реже, чем при среднетяжелых течениях болезни ($p > 0,05$). Это позволяет заключить, что клиническое отражение страдания сердечно-сосудистой системы у детей может встречаться изолировано от симптомов поражения органов дыхательной системы. Данный

вывод имеет важную практическую значимость: даже при легком течении новой коронавирусной инфекции необходимо пристально следить за ССС.

У 1 девочки 15 лет со среднетяжелым течением новой коронавирусной инфекции была выявлена АВ-блокада I степени без динамической эволюции при снятии повторных ЭКГ. Подобные нарушения проводимости у детей должны вызывать повышенную настороженность врачей. Описаны клинические случаи пациентов с COVID-19, у которых впервые выявленная во время госпитализации АВ-блокада I степени перешла в АВ-блокаду Венкебаха, далее – в АВ-блокаду типа Мобитц 2, и в конечном итоге эволюционировала в АВ-блокаду III степени [9].

У 17 педиатрических пациентов (12,6%) был зарегистрирован полифокусный предсердный ритм (миграция водителя ритма по предсердиям). Данное ЭКГ-изменение является неблагоприятным синдромом и ассоциируется с повышенным риском спонтанной остановки сердца. Синдром ранней реполяризации желудочков встретился у 25 детей (18,52%). Согласно последним исследованиям в области кардиологии, данный ЭКГ-паттерн расценивается как синдром WPW в системе Гис-Пуркинье и, в случае регистрации на электрокардиограмме, требует обязательного проведения холтеровского мониторинга ЭКГ [15].

Заключение

Полученные результаты позволяют отметить высокую частоту встречаемости поражения сердечно-сосудистой системы у детей с новой коронавирусной инфекцией. Наиболее часто у педиатрических пациентов регистрируются ЭКГ-признаки правожелудочкового стресса. Принимая во внимание прогностически неблагоприятные нарушения ритма и проводимости, пациентам с изменениями нормальных ЭКГ-паттернов в острый период болезни рекомендовано обязательное проведение холтеровского мониторинга ЭКГ.

Литература (references)

1. Балькова Л. А., Владимиров Д.О., Краснополяская А.В. др. Поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19 у детей // Педиатрия им.Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т.78, №5 – С. 90-98. [Balykova L. A., Vladimirov D.O., Krasnopol'skaya A.V. i dr. *Porazhenie serdechno-sosudistoi sistemy pri COVID-19 u detei.* Cardiovascular system damage in children with COVID-19 // *Pediatriya im.G.N. Speranskogo.* – 2021. – V.78. – N5. – P. 90-98. (in Russian)]
2. Крикова А.В., Соколовская В.В., Бекезин В.В., Козлов Р.С. Государственная политика в области оказания медицинской и фармацевтической помощи детям в период пандемии новой коронавирусной инфекции в Российской Федерации // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т.21, №2. – С. 186-196. [Krikova A.V., Sokolovskaya V.V., Bekezin V.V., Kozlov R.S. *Gosudarstvennaya politika v oblasti okazaniya meditsinskoi i farmatsevticheskoi pomoshchi detyam v period pandemii novoi koronavirusnoi infektsii v Rossiiskoi Federatsii.* // *State policy on medical and pharmaceutical care for children and adolescents during the pandemic of new coronavirus infection in Russian Federation.* // *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii.* – 2022. – V.21, N2. – P. 186-196. (in Russian)]
3. Телеш А.А., Тагиль А.О., Телеш М.А. и др. Клинический случай массивного кровотечения из мочевого пузыря у пациента с тяжелым течением инфекции COVID-19 // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т.21, №2. – С. 131-138. [Telesh A.A., Tagil' A.O., Telesh M.A. i dr. *Klinicheskii sluchai massivnogo krvotecheniya iz mochevogo puzyrya u patsienta s tyazhelym techeniem infektsii COVID-19.* Clinical case of massive bladder haemorrhage in patient with severe COVID-19 infection // *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii.* – 2022. – V. 21, N2. – P. 131-138. (in Russian)]
4. Шувалова Н.В., Драндров Г.Л., Леженина С.В. и др. Некоторые физиологические особенности показателей ЭКГ у спортсменов в подростковом возрасте // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – №.3. – С. 81-89. [Shuvalova N.V., Drandrov G.L., Lezhenina S.V. i dr. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* Some physiological features of electrocardiogram indicators in athletes in adolescence. – 2020. – N3. – P. 81-89. (in Russian)]
5. Desai A.D., Lavelle M., Boursiquot B.C., Wan E.Y. et al. Long-term complications of COVID-19 // *American Journal of Physiology-Cell Physiology.* – 2022. – V. 322, N1. – P. 1-11.
6. Dionne A., Newburger J.W. The electrocardiogram in multisystem inflammatory syndrome in children: mind your Ps and Qs // *The Journal of Pediatrics.* – 2021. – V. 234. – P. 10-11.

7. Drago F., Battipaglia I., Di Mambro C. Neonatal and pediatric arrhythmias: clinical and electrocardiographic aspects //Cardiac electrophysiology clinics. – 2018. – V.10, N2. – P. 397-412.
8. Italia L. et al. Subclinical myocardial dysfunction in patients recovered from COVID-19 //Echocardiography. – 2021. – V.38, N10. – P. 1778-1786.
9. Long B. et al. Electrocardiographic manifestations of COVID-19 //The American journal of emergency medicine. – 2021. – V.41. – P. 96-103.
10. Mahmoudi E. et al. Ventricular repolarization heterogeneity in patients with COVID-19: Original data, systematic review, and meta-analysis // Clinical cardiology. – 2022. – V.45, N1. – P. 110-118.,
11. Puntmann V. O. et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) // JAMA cardiology. – 2020. – V.5, N11. – P. 1265-1273.
12. Ruan Q. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China //Intensive care medicine. – 2020. – V.46, N5. – P. 846-848.
13. Santoso A. et al. Cardiac injury is associated with mortality and critically ill pneumonia in COVID-19: a meta-analysis // The American Journal of Emergency Medicine. – 2021. – V.44. – P. 352-357.
14. Shi S. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China // JAMA cardiology. – 2020. – V.5, N7. – P.802-810.
15. Szarpak L. et al. Outcomes and mortality associated with atrial arrhythmias among patients hospitalized with COVID-19: A systematic review and meta-analysis //Cardiology journal. – 2021.
16. World Health Organization (2022, May 22). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. – 2022. Available from: <https://covid19.who.int/>

Информация об авторах

Литвинова Александра Алексеевна – студентка 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Alexa5582@yandex.ru

Соколовская Влада Вячеславовна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой инфекционных болезней у детей ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vlada-vs@inbox.ru

Литвинова Ирина Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: A-781@yandex.ru

Крикова Анна Вячеславовна – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: anna.krikova@mail.ru

Козлов Роман Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, ректор ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: roman.kozlov@antibiotic.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 618.33:618.39-085.2/.3

3.1.4 Акушерство и гинекология

DOI: 10.37903/vsgma.2022.4.14 EDN: NJSELG

**ИСКУССТВЕННОЕ ПРЕРЫВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПОЗДНИХ СРОКОВ:
СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ В КОНТЕКСТЕ ЭВОЛЮЦИИ МЕТОДА**© Покусаева В.Н.¹, Фофонова И.Ю.^{1,2}, Львова П.О.¹, Фридман Т.Ю.^{1,3}¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²Клиническая больница скорой медицинской помощи г. Смоленска, Россия, 214018, Смоленск,
ул. Тенишевой, 9³Женская консультация №2 Клинической больницы №1 г. Смоленска, Россия, 214025, Смоленск,
ул. Нарвская, 21*Резюме***Цель.** Оценка эффективности и безопасности медикаментозного прерывания беременности во 2 триместре.**Методика.** Проведен подробный анализ медицинских, социальных и юридических аспектов прерывания беременности в поздние сроки, эффективности различных методов искусственного аборта в аспекте сохранения репродуктивного потенциала женщин, планирующих продолжить деторождение. В исследовательскую часть включены 76 пациенток в 12+0 - 21+6 недель беременности: 70 – с прерыванием беременности в связи с патологией плода, 6 - в связи с риском для жизни и здоровья матери. Прерывание беременности проведено медикаментозным (61 – 80,2%) и хирургическим (15 – 19,8%) способом: гистеротомия (3 – 3,9%), дилатация и эвакуация (5 – 6,6%), кюретаж после приема антипрогестинов (7 – 9,2%).**Результаты.** Медикаментозное прерывание оказалось успешным у 57 из 61 (93,4%) пациенток. У 10 пациенток с рубцом на матке была проведена попытка медикаментозного прерывания: у 8 (80,0%) произошел полный аборт, у 2 (20,0%) неэффективная попытка закончена дилатацией и эвакуацией. Отсутствие эффекта от приема медикаментозных средств отмечено у 4 (6,6%) женщин: 2 были нерожавшие и 2 имели рубец на матке после планового кесарева сечения. Все случаи хирургического прерывания беременности привели к одномоментному завершению беременности. Тяжелое осложнение (кровотечение, потребовавшее экстирпации матки) зарегистрировано у пациентки с хирургическим абортом, последовавшим за неэффективной попыткой медикаментозного прерывания. Средняя длительность пребывания в стационаре составила 7,6±1,2 койко-дня при хирургическом и 6,7±0,4 койко-дня – при медикаментозном аборте (p<0,05).**Заключение:** медикаментозное прерывание беременности является эффективным и достаточно безопасным методом искусственного аборта во 2 триместре, в том числе при рубце на матке. Частота клинических неудач не превысила 7%, продолжительность пребывания в стационаре была на сутки короче, чем при хирургическом аборте.*Ключевые слова:* медицинские показания, прерывание беременности, деторождение**ARTIFICIAL TERMINATION OF LATE PREGNANCY:
OWN EXPERIENCE IN THE CONTEXT OF THE EVOLUTION OF THE METHOD**Pokusaeva V.N.¹, Fofonova I.Yu.^{1,2}, Lvova P.O.¹, Fridman T.Yu.^{1,3}¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia²Clinical Emergency Hospital Smolensk, 9, Tenishevoj St., 214018, Smolensk, Russia³Woman's consultation No. 2 of the Clinical Hospital N1 of Smolensk, 21, Narvskaja St., 214025, Smolensk, Russia*Abstract***Objective.** To assess the efficacy and safety of medical abortion in the 2nd trimester. A detailed analysis of the medical, social and legal aspects of late pregnancy termination, the effectiveness of various methods of artificial abortion in maintaining the reproductive potency of women planning to childbearing was carried out.

Methods. The study part includes 76 patients at 12 + 0 - 21 + 6 weeks of pregnancy: 70 – with termination of pregnancy due to fetal pathology, 6 – due to the risk to life and health of the mother. Pregnancy was terminated by drug-induced (61 – 80.2%) and surgical (15-19.8%) methods: hysterotomy (3 – 3.9%), dilation and evacuation (5 – 6.6%), curettage after taking antiprogesterins (7 – 9.2%).

Results. Medical interruption was successful in 57 of 61 (93.4%) patients. In 10 patients with a scar on the uterus, a medical abort was successful: 8 (80.0%) had a complete abortion, 2 (20.0%) had an ineffective attempt to end with dilation and evacuation. The lack of effect of medication was noted in 4 (6.6%) women: 2 were nulliparous and 2 had a scar on the uterus after a planned caesarean section. All cases of surgical termination of pregnancy led to the simultaneous termination of pregnancy. A serious complication (bleeding that required uterine extirpation) was reported in a female patient with a surgical abortion that followed an ineffective attempt of medical interruption. The average hospitalization term was $7,6 \pm 1,2$ for surgical and $6,7 \pm 0,4$ for medical abortions ($p < 0.05$).

Conclusion. Medical termination of pregnancy is an effective and fairly safe method of artificial abortion in the 2nd trimester, including scared uterus. The clinical failure rate did not exceed 7%. The length of stay in the hospital was a day shorter than with surgical abortion.

Keywords: medical indications, termination of pregnancy, childbirth

Введение

Современная направленность семейной политики в новейшей истории России четко ориентирована на улучшение демографической ситуации в стране. Поддержка рождаемости, как известно, требует не только социально-экономических мер стимулирования, но и участия медицинских работников в сохранении репродуктивного здоровья потенциальных родителей [11]. В данной статье рассмотрен аспект профилактики возможных неблагоприятных последствий искусственного прерывания беременности у женщин, планирующих в последующем деторождение.

Несмотря на продолжающееся снижение числа аборт в Российской Федерации, вопрос повышения эффективности и безопасности искусственного прерывания беременности до настоящего времени остается одной из серьезных медицинских проблем. Следует отметить, что основная часть искусственных аборт проводится по желанию женщины, однако в ряде случаев возникает необходимость досрочно завершить гестационный процесс по медицинским показаниям. Так, данные Росстата свидетельствуют, что в 2020 г. в сроки до 22 недель прервалось 447 692 беременностей, из которых 13 055 (2,9%) путем искусственного аборт по медицинским показаниям: 2862 – в первом и 10193 – во втором триместрах [5].

Проведение искусственного аборт по медицинским показаниям, в том числе на поздних сроках, регулируется законами Российской Федерации, приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации и субъектов Российской Федерации [12, 13]. Сложная система правового регулирования имеет своей целью максимально обезопасить эту процедуру, а также снизить статистику небезопасного прерывания беременности, которая ведёт к большому количеству гинекологических осложнений. Медицинские показания устанавливаются консилиумом врачей, при наличии состояний, угрожающих жизни и здоровью матери в соответствии с Приказом МЗ РФ №736 от 3 декабря 2007 г., или заболеваний плода с неблагоприятным прогнозом для его жизни и здоровья [15].

Получив полную информацию об особенностях течения своей беременности и потенциальных рисках, связанных с нею пациентка принимает решение о ее дальнейшем продолжении или прерывании. В случае если женщина приняла решение прервать неперспективную или угрожающую жизни беременность и дала на это информированное добровольное согласие врачебная комиссия устанавливает наиболее подходящий и безопасный способ проведения искусственного аборт [2].

Сложность и ответственность такого решения определяется высокой частотой неблагоприятных исходов, так как, составляя около 10-15% от всех случаев артифициальных аборт, аборт во II триместре являются причиной двух третей постабортных осложнений. Снижение их частоты может быть достигнуто, в том числе совершенствованием методик искусственного прерывания беременности на поздних сроках, которые в современных условиях должны удовлетворять следующим принципам: 1) обеспечение необходимых условий их максимальной, 2) ограничение оперативных вмешательств, 3) стремление к разумному консерватизму.

Методы аборта имеют длинную историю, и первые упоминания о них встречаются ещё в трудах Гиппократов. В современной медицине прерывание беременности на поздних сроках проводится с использованием консервативных (введение гипертонических растворов в полость матки и применение медикаментозных средств) и хирургических (гистеротомия, дилатация и эвакуация, кюретаж) методов.

Однако многие из них впоследствии были признаны небезопасными для репродуктивного здоровья женщины и перешли в разряд исторических. Так, дилатация и кюретаж не используются в развитых странах еще с начала 60-х годов, так как ведут к повреждению эндометрия и стенки матки [10, 20].

В России длительное время наиболее распространенным способом прерывания беременности долгое время оставались хирургический метод и интраамниальное введение растворов [4]. Однако в последнее десятилетие смещение приоритетов произошло в сторону более безопасного медикаментозного аборта. Частота его использования за это время выросла с 0,1%-5,4% до 38,7% в первом триместре и 61% – во втором [1, 5, 9]. Несомненными преимуществами использования комбинации антипрогестагенов и простагландинов являются, помимо высокой эффективности, безопасность и приемлемость, отсутствие рисков анестезии, механической травмы, восходящей инфекции, заражения ВИЧ, гепатитами и т.д., отсутствием неблагоприятного влияния на дальнейшую репродуктивную функцию, что особенно важно для планирующих деторождение в будущем. Сравнительный анализ 2 групп женщин с хирургическим абортom путём дилатации и эвакуации и медикаментозным прерыванием беременности продемонстрировал, что наиболее частыми осложнениями хирургического вмешательства явились травма шейки матки (6%) и кровотечение (8%). После проведения медикаментозного аборта эти осложнения не наблюдались. Кроме того, несмотря на проведенную антибиотикопрофилактику, развитие послеабортного метроэндометрита отмечалось в 20% случаев после проведения хирургического аборта, а в группе медикаментозного аборта встречалось лишь в 5% случаев [14]. Высокая удовлетворенность пациенток качеством медицинской помощи при данном методе прерывания беременности связывают с тем, что медикаментозное прерывание беременности психологически легче переносится женщиной по сравнению с хирургическим вмешательством под наркозом.

В то же время, при всех очевидных преимуществах медикаментозного метода прерывания многие врачи относятся к нему с опасением, аргументируя свое мнение частой необходимостью хирургического завершения аборта и опасностью разрыва матки при наличии рубца после кесарева сечения.

В связи с этим целью нашего исследования явился анализ эффективности и безопасности медикаментозного прерывания беременности во 2 триместре у различного контингента женщин. Анализ проводился по данным медицинской документации 1 и 2 гинекологического отделений ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи г. Смоленска» (главный врач А.С. Доронин). В исследование были включены пациентки, направленные на прерывание беременности по медицинским показаниям в 12+0 - 21+6 недель беременности. Неэффективным случаем прерывания считали аборт, потребовавший использования дополнительных (первоначально не планировавшихся) методов прерывания. Безопасность оценивали по наличию непосредственных и отсроченных осложнений (кровотечение, хирургическая травма, гнойно-септические и анестезиологические осложнения).

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».

Методика

В окончательный анализ включено 76 женщин в возрасте от 20 до 40 лет (средний возраст $32,3 \pm 6,3$ года). У всех пациенток, по данным медицинской документации, настоящая беременность была желанной. Однако у 3 адекватность такого решения оценить достаточно сложно в связи с изменениями личности, обусловленными психическими заболеваниями, которые и послужили медицинским показанием для прерывания беременности в поздние сроки.

Первобеременными оказались 19 (25,0%) женщин. У трети (22 – 28,9%) предшествующие беременности заканчивались только родами. У четверти (35 – 46,1%) репродуктивный анамнез был отягощен самопроизвольными и искусственными абортами (табл. 1).

Таблица 1. Паритет данной беременности и количество родов в анамнезе у обследованных пациенток

Паритет беременности	Количество родов в анамнезе				
	нерожавшие	1 роды	2 родов	3 родов	4 родов
Первая	19				
Вторая	5	15			
Третья	3	11	6		
Четвертая		5	2		
Пятая		4		1	1
Шестая			2		1
Восьмая			2		

Показаниями для прерывания беременности явились следующие заболевания и состояния: 1) со стороны матери – 6, в том числе: психическое заболевание – 3, воздействие тератогенных факторов в 1 триместре) – 3; 2) со стороны плода – 70: подтвержденные хромосомные заболевания – 28, пороки развития – 42.

У одной из 3 пациенток с приемом потенциально тератогенных лекарственных препаратов в 1 триместре после патологоанатомического исследования абортуса были диагностированы множественные анатомические аномалии.

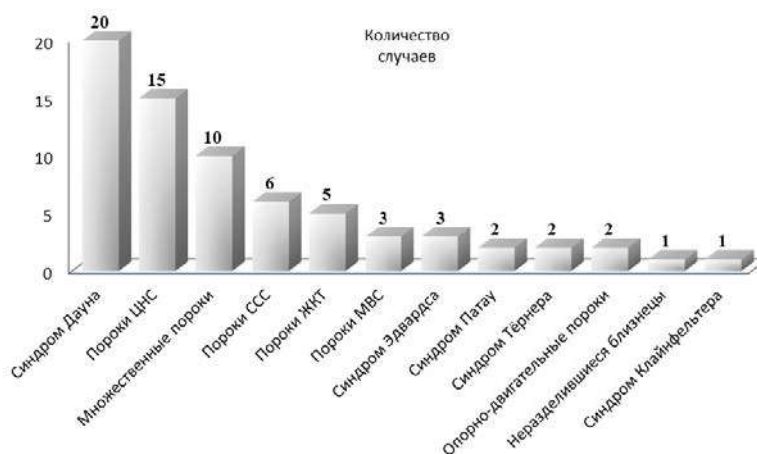


Рис. 1. Показания для прерывания беременности во 2 триместре со стороны плода

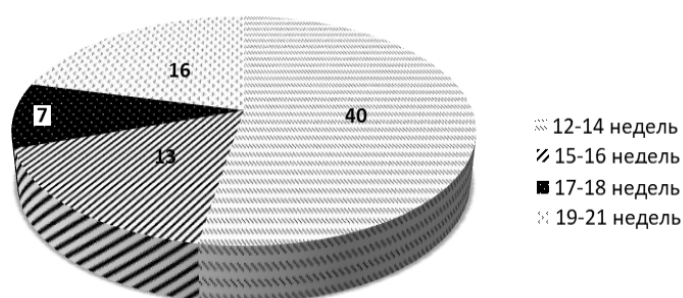


Рис. 2. Сроки прерывания беременности по медицинским показаниям

Результаты исследования

Проведено прерывание беременности с использованием медикаментозного (61 – 80,2%) и хирургического (15 – 19,8%) способа. Хирургическое вмешательство проводилось путем гистеротомия (3 пациентки с психическими заболеваниями – 3,9%), методом дилатации и эвакуации (5 – 6,6%), кюретажа после медикаментозной подготовки антипрогестинами (7 – 9,2%). Все случаи прерывания беременности с использованием хирургических методик привели к

одномоментному завершению беременности. Объем кровопотери ни у одной пациентки не превысил стандартных показателей для данного метода.

При медикаментозном прерывании беременности использован мифепристон в дозе 200 мг с последующим интравагинальным введением 800 мг мизопростола (400 мг при наличии рубца на матке. В случае отсутствия маточной активности после приема первой дозы мизопростола повторяли интравагинальное введение 400 мг в течение суток. Дозирование препаратов проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ [12]. У 57 из 61 (93,4%) пациенток медикаментозный аборт оказался успешным, в том числе при осложненном анамнезе: 2 многоплодные беременности; 8 пациенток с рубцом на матке; 8 пациенток с миомой матки; 3 пациентки с беременностью после ЭКО.

Неэффективным медикаментозный аборт был у 4 (6,6%) женщин. Безуспешная попытка индукции выкидыша у них завершилась дилатацией и кюретажем: в трех случаях успешно, в одном при проведении эвакуации плодного яйца развилось кровотечение в связи с недиагностированным при преабортном обследовании вращением плаценты, что потребовало экстирпации матки. Обращает внимание, что из 4 женщин, которым потребовалось хирургическое завершение аборта, 2 были нерожавшие и 2 имели рубец на матке после планового кесарева сечения.

При наличии рубца на матке беременность во втором триместре была прервана 10 пациенткам, во всех случаях использован метод медикаментозного прерывания. У 8 (80,0%) произошел полный аборт, у 2 (20,0%) прием мифепристона и мизопростола по рекомендованной клиническим протоколом схеме не дал желаемого эффекта. Процедура была закончена дилатацией цервикального канала и эвакуацией плодного яйца. При этом в одном наблюдении аборт закончился проведением экстирпации матки в связи с выше описанным осложнением.

Осложнений, связанных непосредственно с проведением манипуляции искусственного прерывания беременности, а также гнойно-септических осложнений ни при хирургическом, ни при медикаментозном прерывании беременности нами не зарегистрировано.

Среднее количество дней проведенных в стационаре по поводу прерывания беременности при хирургическом прерывании беременности составил $7,6 \pm 1,2$ койко-дня, при медикаментозном - $6,7 \pm 0,4$ ($p < 0,05$).

Обсуждение результатов исследования

На данный момент основными препаратами для проведения медикаментозного аборта являются мифепристон и мизопростол. Препарат мифепристон с 1988 г. активно используется как средство для медикаментозного прерывания беременности. Эффективность мифепристона связана с блокировкой действия прогестерона на уровне рецепторов [18]. Также при приеме мифепристона отмечается повышение чувствительности миометрия к простагландинам, поэтому применение 600 мг мифепристона комбинируют с дальнейшим введением небольших доз простагландинов. Исследования доказали крайне высокую эффективность данного метода искусственного аборта, особенно, при введении простагландинов через 36-48 часов после приема мифепристона [22]. Простагландины могут вводиться как вагинально, так и сублингвально или инъекционно. В целом эффективность медикаментозного способа прерывания по оценкам разных авторов составляет от 92 до 98,9%.

С 2019 года в России утвержден и используется в клинической практике протокол «Искусственное прерывание беременности на поздних сроках по медицинским показаниям при наличии аномалий развития плода», согласно которому рекомендуется назначение 200 мг мифепристона однократно, а далее через 12-48 ч. применяется мизопростол в дозе 800 мкг однократно вагинально и затем по 400 мкг мизопростола сублингвально каждые 3 ч. до наступления аборта (не больше 4 доз) [12].

Ранее медикаментозное прерывание беременности с использованием антигестагенов и простагландинов производилось только в 1 триместре до 42 дней задержки менструации. Постепенное накопление массива данных позволило постепенно расширить возможности медикаментозной интервенции и в более поздние сроки: сначала до 63 дней задержки менструации, затем на протяжении всего первого и второго триместров гестации. В настоящее время согласно клиническим рекомендациям медикаментозное прерывание беременности может быть безопасно выполнено при любом сроке гестации [3]. Однако единой схемы медикаментозного прерывания до настоящего времени не разработано. Рекомендации определяют сроком гестации, доступностью, ценой и инструкцией к медикаментам [19].

Отсутствуют единые подходы не только в мировой акушерской практике, но и в разных клинических протоколах в Российской Федерации [9]. Схемы приема лекарственных средств и режим дозирования периодически пересматриваются с учетом новых данных по эффективности и безопасности препаратов [6]. Чаще используется комбинация 600 мг мифепристона и 400 мкг мизопростола с интервалом 48 часов [22]. Существует и модификация данной схемы, где имеет место дополнительный пероральный приём 400 мкг мизопростола через 3 часа, если аборт еще не наступил [17].

На сегодняшний день наблюдается тенденция к снижению дозировки мифепристона менее 600 мг и увеличению дозировки простагландинов. Так, применение 200 мг мифепристона комбинируют с применением 800 мкг мизопростола однократно или с четырёхкратным вагинальным введением 200 мкг мизопростола [16]. Ряд проведенных по протоколам ВОЗ исследований показал, что эффективность применения 125 мг мифепристона, разделенного на пять приёмов по 25 мг, не уступает по эффективности однократному приёму 600 мг. Это связывают с тем, что концентрация мифепристона в крови при применении 100, 200, 400, 600 или 800 мг через 72 часа не отличается [21].

Для использования во втором триместре гестации предлагаются различные схемы использования данных препаратов. Согласно исследованию, которое проводилось врачами акушерами-гинекологами на территории РФ, было выделено 2 группы беременных с целью определения оптимальной дозировки лекарственных средств для медикаментозного аборта. В обеих группах исследования женщинам было проведено медикаментозное прерывание беременности во II триместре на основании медицинских показаний с применением мифепристона и мизопростола. I группа получила более высокие дозировки мифепристона – 200 мг орально с повторной дозой в 200 мг через 24 ч., а также 400 мкг мизопростола орально через 24 ч. Во 2 группе использовали мифепристон в дозировке 200 мг однократно и 200 мкг мизопростола через 24 ч. вагинально. Результаты показали высокую безопасность и эффективность данных препаратов в двух группах исследования. Действие мифепристона как в низкой, так и в высокой дозировке было идентичным. Рекомендованная данным исследованием схема медикаментозного аборта – 200 мг мифепристона орально и 200 мкг мизопростола вагинально через 24 ч. [7].

Отдельный вопрос о безопасности искусственного прерывания беременности – его отдаленные последствия для репродуктивной функции женщины. Особенно актуально это для пациенток, которым прерывание проводится по медицинским показаниям. В ряде исследований установлено, что медикаментозный метод с этой точки зрения является более безопасной альтернативой хирургическому аборту [8]. Течение повторных беременностей после предшествующего хирургического аборта нередко сопровождается плацентарными нарушениями: задержка развития плода наблюдалась на 21% чаще, чем после медикаментозного, маловодие – в 4,5 раза, острая плацентарная недостаточность – в 15 раз чаще [4]. Результаты данного исследования наглядно демонстрируют, что беременность после медикаментозного аборта в анамнезе протекает безопаснее как для здоровья матери, так и для здоровья плода. Так, по данным исследования 2017 г. эффективность медикаментозного прерывания при неразвивающейся беременности в I триместре составила 84%. При этом выявлена зависимость полученного эффекта от возраста пациентки, ее репродуктивного анамнеза, давности гибели плодного яйца. В то же время схема приема препаратов не оказала влияния на вероятность адекватного медикаментозного завершения беременности. Во 2 триместре эффективность прерывания медикаментозным способом составила 94-98% [2]. Сложности внедрения медикаментозных схем прерывания беременности, по мнению авторов, связаны с сомнениями врачей акушеров-гинекологов в эффективности и безопасности метода и экономическими вопросами по приобретению медикаментов лечебными учреждениями [2].

Другой аспект проблемы – растущее число женщин с рубцом на матке, для которых прерывание беременности нередко сопряжено с риском перфорации матки. Показано, что использование антигестагенов и простагландинов до 42 дней аменореи является безопасным и эффективным методом прерывания беременности у женщин с рубцом на матке. В одном из исследований при успешном прерывании 100% беременностей не зарегистрировано ни одного случая травматических осложнений, а остатки плодного яйца отмечены только в 6% наблюдений [1].

Заключение

Результаты проведенного нами исследования демонстрируют, что прерывание беременности в поздние сроки остается востребованной в акушерской практике процедурой. Частота тяжелых осложнений составляет менее 1%, и встречаются они преимущественно при сочетании

неблагоприятных факторов (у пациентки старшего репродуктивного возраста, с отягощенным акушерским анамнезом, рубцом на матке, после использования вспомогательных репродуктивных технологий). В то же время, медикаментозное прерывание беременности является эффективным и достаточно безопасным методом проведения искусственного аборта даже во 2 триместре, в том числе у пациенток с рубцом на матке. Частота клинических неудач не превысила 7%, продолжительность пребывания в стационаре в среднем была на сутки короче, чем при хирургическом аборте. Высокая эффективность при наличии рубца на матке после кесарева сечения делает данный вид вмешательства безопасной альтернативой кюретажу и гистеротомии у этой категории пациенток. Искусственно индуцированный аборт всё ещё имеет угрозу осложнений для женщины, в связи с чем необходимо использовать все возможные резервы предупреждения нежелательной беременности, а при необходимости досрочного завершения неперспективной гестации использовать щадящий аборт, и прежде всего, медикаментозный.

Литература (references)

1. Агабабян Л.Р., Гайбиров С.С., Носирова З.А. Особенности течения медикаментозного прерывания беременности у женщин с рубцом на матке // International scientific review. – 2017, №2 (33). [Agababjan L.R., Gajibov S.S., Nosirova Z.A. Osobennosti techenija medikamentoznogo preryvanija beremennosti u zhenshhin s rubcom na matke // International scientific review. – 2017, N2 (33). (in Russian)]
2. Апресян С.В., Димитрова В.И., Слюсарева О.А. Особенности медикаментозного прерывания беременности во II триместре. Проблемы внедрения // Медицинский Совет. – 2017, №2. [Apresjan S.V., Dimitrova V.I., Sljusareva O.A. Second trimester medical termination of pregnancy. Challenges of implementation. Medical Council. – 2017, N2. (in Russian)]
3. Афанасьева И.В. Медикаментозное прерывание беременности: эффективность, безопасность, критерии применимости // Вестник РГМУ. – 2014, №2. [Afanas'eva I.V. Medikamentoznoe preryvanie beremennosti: jeffektivnost', bezopasnost', kriterii primenimosti // Bulletin RGMU. – 2014, N2. (in Russian)]
4. Богомолова К.Р., Петров Ю.А., Палиева Н.В. Медикаментозный аборт как альтернатива инструментальному аборту // Главный врач Юга России, гинекология. – 2022, №1(82). – С. 47-50. [Bogomolova K.R., Petrov Ju.A., Palieva N.V. Medikamentoznyj abort kak al'ternativa instrumental'nomu abortu // Glavnyj vrach Juga Rossii, ginekologija. – 2022, №1(82). – P. 47-50. (in Russian)]
5. Демографический ежегодник России. 2021: Стат.сб. / Ред.колл.: П.А.Смелов, С.Ю.Никитина и др. – Москва, Росстат, – 2021. – С. 71. [The Demographic Yearbook of Russia. 2021. [Stat.sb. / Red.koll.: P.A.Smelov, S.Ju.Nikitina i dr. – Moskva, Rosstat. – 2021. – P. 71. (in Russian)]
6. Дикке Г. Б., Кутуева Ф. Р. Опыт прерывания беременности одной таблеткой мифепристона (200 мг) в комбинации с мизопроустолом в амбулаторной практике женской консультации №22 Санкт-Петербурга // ЗВ. – 2012, №4. [Dikke G. B., Kutueva F. R. Opyt preryvanija beremennosti odnoj tabletkoj mifepristona (200 mg) v kombinacii s mizoprostolom v ambulatornoj praktike zhenskoj konsul'tacii №22 Sankt-Peterburga // ZV. – 2012, N4. (in Russian)]
7. Жамсоева И.Б., Алексеева Л.Л. Клинический опыт внедрения медикаментозного прерывания беременности в поздние сроки в Республике Бурятия // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2018, № 1 (72). – С. 89-92. [Zhamsoeva I.B., Alekseeva L.L. Klinicheskij opyt vnedrenija medikamentoznogo preryvanija beremennosti v pozdnie sroki v Respublike Burjatija // Mother and Baby in Kuzbass. – 2018, № 1 (72). – P. 89-92. (in Russian)]
8. Колесникова О. М., Оразмурадов А. А., Кибардина Н. В. Перинатальные исходы у первородящих после хирургического и медикаментозного абортов // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2012, №6. – С. 90-94. [Kolesnikova O. M., Orazmuradov A. A., Kibardina N. V. Perinatal'nye ishody u pervorodjashhh posle hirurgicheskogo i medikamentoznogo abortov // RUDN Journal of Medicine. – 2012, N6. – P. 90-94. (in Russian)]
9. Краснопольский В.И., Мельник Т.Н., Серова О.Ф. Безопасный аборт. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, – 2009. – С. 37. [Krasnopol'skij V.I., Mel'nik T.N., Serova O.F. Bezopasnyj abort. – Moskva: GJeOTAR-Media, – 2009. – P. 37. (in Russian)]
10. Кулаков В.И. Аборт в России: изменения последних 20 лет // Доступность безопасного аборта и контрацепции: проблемы общественного здравоохранения: Междунар. семинар. – Москва, – 2005. – С. 8-11. [Kulakov V.I. Abort v Rossii: izmenenija poslednih 20 let // Dostupnost' bezopasnogo aborta i kontracicii: problemy obshhestvennogo zdravooohranenija: Mezhdunar. seminar. – Moskva, – 2005. – P. 8-11. (in Russian)]
11. Носкова А.В. Эволюция государственной семейной политики в России: от советских к современным моделям // Вестник МГИМО Университета. – 2013, №6 (33). – С. 155-159. [Noskova A.V. Jevoljucija gosudarstvennoj semejnoj politiki v Rossii: ot sovetskikh k sovremennym modeljam // MGIMO Review of

- International Relations. – 2013, N6 (33). – P. 155-159. (in Russian)]
12. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 4 декабря 2018 г. № 15-4/10/2-7839 О клинических рекомендациях "Искусственное прерывание беременности на поздних сроках по медицинским показаниям при наличии аномалий развития плода". [Pis'mo Ministerstva zdavoohranenija RF ot 4 dekabrja 2018 g. № 15-4/10/2-7839 O klinicheskikh rekomencijah "Iskusstvennoe preryvanie beremennosti na pozdnh srokah po medicinskim pokazanijam pri nalichii anomalij razvitija ploda" (in Russian)]
 13. Приказ Минздрава России от 20.10.2020 №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». [Prikaz Minzdrava Rossii ot 20.10.2020 № 1130n "Ob utverzhdenii Porjadka okazaniya medicinskoj pomoshhi po profilju "akusherstvo i ginekologija" (in Russian)]
 14. Саидова Т.Ш. Сравнительная характеристика современных методов прерывания беременности на поздних её сроках // Вестник Авиценны. – 2011. – Т.13, №4, С. 90-93. [Saidova T.Sh. Sravnitel'naja harakteristika sovremennyh metodov preryvanija beremennosti na pozdnh ejo srokah// Avicenna Bulletin. – 2011. – V.13, N4, P. 90-93. (in Russian)]
 15. Федеральный закон № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изменениями на 26 марта 2022 года) (редакция, действующая с 10 апреля 2022 года). [Federal'nyj zakon № 323-FZ «Ob osnovah ohrany zdorov'ja grazhdan v Rossijskoj Federacii» (s izmenenijami na 26 marta 2022 goda) (redakcija, dejstvujushhaja s 10 aprelja 2022 goda). (in Russian)]
 16. Anjim Z.K. Termination of early pregnancy with a reduced oral dose of mifepris-tone and vaginal misoprostol // South African Medical Journal. – 2000. – 90. – P. 889-891.
 17. Aubeny E. A two-stage increase in the dose of misoprostol improves the efficacy of medical abortion with mifepristone and prostaglandins // European Journal of Contraception and Reproductive Health Care. – 2001. – N6. – P. 54-57.
 18. Brogden R.N., Goa K.L., Faulds D. Mifepristone: a review of its pharmacody-namic and pharmacokinetics properties and therapeutic potencial // Drugs. – 1993. – V45. – P. 384-409.
 19. Early Pregnancy Loss. ACOG. Practice Bulletin Number 150, Obstetrics&Gynecology: May 2015. - Volume 125. - Issue 5. - P. 1258-1267. doi: 10.1097/01.AOG.0000465191.27155.25.
 20. Hamoda H., Ashok P.W., Flett G.M., Templeton A. A randomised controlled trial of mifepristone in combination with misoprostol administered sublingually or vaginally for medical abortion up to 13 weeks of gestation // BJOG. – 2005. – V. 112. – P. 1102–1108.
 21. Heikinheimo O., Lahteenmaki P., Koivunen E., et al. Metabolism and serum binding of RU486 in women after various single doses // Human Reproduction. – 1987. – N2. – P. 379-85.
 22. Peyron R., Aubeny E., Tarzus V., et al. Early termination of pregnancy with mifepristone (RU486) and orally active prostaglandin misoprostol // New England Journal of Medicine. – 1993. – 328. – P. 1509-1513.
 23. Sitruk-Ware R. Approval of mifepristone (RU 486) in Europe // ZentralblGynakol. – 2000. – 122 (5). – P. 241-247.

Информация об авторах

Покусаева Вита Николаевна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии с курсом пренатальной ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vita.pokusaeva@yandex.ru

Фофонова Ирина Юрьевна – кандидат медицинских наук, заведующая гинекологическим отделением №1, руководитель акушерско-гинекологической службы, Клиническая больница скорой медицинской помощи г. Смоленска. E-mail: irinafofonova@yandex.ru

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

Фридман Татьяна Юрьевна – врач акушер-гинеколог, Женская консультация №2 Клинической больницы №1 г. Смоленска. E-mail: tan.novi2013@yandex.ru

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».

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 617.741-004.1-089-053.2

3.1.5 Офтальмология

DOI: 10.37903/vsgma.2022.4.15 EDN: LBLSEU

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КАТАРАКТЫ И АФАКИИ С ИНТРАОКУЛЯРНОЙ КОРРЕКЦИЕЙ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**© Могилевцев В.В., Белькова А.Г., Шаршкова М.А., Лямец Л.Л.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Изучение эффективности хирургического лечения катаракты и афакии различной этиологии с интраокулярной коррекцией у детей и подростков по материалам детского офтальмологического отделения ОГБУЗ СОКБ и кафедры глазных болезней СГМУ.

Методика. Под собственным наблюдением находилось 46 детей и подростков (52 глаза) в возрасте от 1,5 до 16 лет (средний возраст – 5,6 лет). Врожденная катаракта выявлена в 31 (59,6%) случае, посттравматическая катаракта в 16 (30,8%) случаях, монокулярная афакия в 5 (9,6%) случаях. Средний возраст детей с врожденной катарактой и афакией составил 3,8 лет, с посттравматической катарактой – 9,4 года. Распределение по полу: мальчики – 27 (58%), девочки – 19 (42%). Всем детям проведено хирургическое лечение катаракты (факоаспирация, иссечение пленчатой катаракты) и афакии с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ). В ходе операций было имплантировано: 26 жестких ИОЛ производства МНТК «Микрохирургия глаза» (Россия) и 26 эластичных ИОЛ из гидрофильного акрила производства фирмы Rayner (Великобритания) и фирмы Vausch & Lomb (США). Расчет ИОЛ до операции проводился по разработанной в МНТК «Микрохирургия глаза» схеме расчета ИОЛ у детей. Рефракцией цели была эмметропия в послеоперационном периоде.

Результаты. Факоаспирация катаракты во всех случаях проводилась при помощи канюли Симка через роговичный парацентез 1 мм. При имплантации жестких видов ИОЛ накладывали непрерывный шов 10/0 по Пирсу на роговичный разрез, что было обусловлено размером оптической части ИОЛ – 6,0 мм. При имплантации эластичных ИОЛ операции проводились без наложения швов. При наличии помутнения задней капсулы хрусталика в оптической зоне интраоперационно проводили задний капсулорексис в 13 случаях из 52 (25%). В 3 случаях (5,8%) в период наблюдения в течение 1 года было выявлено развитие вторичной катаракты. Случаев дислокации ИОЛ отмечено не было. Во всех случаях уровень послеоперационной воспалительной реакции был не более 0-I степени по классификации Н.В. Перовой. В 1 случае отмечалась гифема. Срок пребывания в стационаре составил 5 суток. К моменту выписки максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) колебалась от 0,02 до 1,0. При посттравматической катаракте средняя МКОЗ составила 0,4; при врожденной катаракте – 0,26. Достаточно низкая острота зрения, в подавляющем большинстве случаев, была обусловлена наличием амблиопии, что явилось основанием для рекомендации проведения плеоптического лечения. При контрольном обследовании через 1 год у 29 пациентов из 36 (81%) с врожденной катарактой и афакией в результате хирургического и консервативного лечения, удалось восстановить нормальное развитие остроты зрения соответственно возрасту детей. Бинокулярное зрение в этот период наблюдения было восстановлено у 36 детей из 46 (78%).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности интраокулярной коррекции у детей и подростков с катарактой и афакией различной этиологии. Расчет ИОЛ следует выполнять из расчета на эмметропию к моменту операции, чтобы создать оптимальные условия для лечения амблиопии и восстановления монокулярных и бинокулярных зрительных функций. Показанием к интраоперационному заднему капсулорексису является помутнение задней капсулы хрусталика в оптической зоне.

Ключевые слова: факоаспирация, детский возраст, интраокулярная линза, амблиопия

RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF CATARACT AND APHAKIA WITH INTRAOCULAR CORRECTION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS**Mogilevtsev V.V., Belkova A.G., Sharshkova M.A., Lyamets L.L.***Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*

Abstract

Objective. To research the effectiveness of surgical treatment of paediatric patients (children and adolescents) from cataract and aphakia of various etiologies with intraocular correction based on the materials of the Children's Ophthalmology department of the OGBUZ SOKB and the Department of Eye Diseases of the SSMU.

Methods. Forty-six paediatric patients (children and teenagers) (52 eyes) aged from 1.5 to 16 were observed (the average age is 5.6 years). Congenital cataract was diagnosed in 31 (59.6%) cases, post-traumatic cataract – in 16 (30.8%) cases, monocular aphakia – in 5 (9.6%) cases. The average age of children with congenital cataract and aphakia was 3.8 years, in case of post-traumatic cataract – 9.4 years. Gender distribution: 27 (58%) boys and 19 (42%) girls. Surgical treatment of cataract (phacoaspiration, excision of membranous cataract) and aphakia with implantation of intraocular lens (IOL) was carried out for all children. During the operations, we implanted 26 rigid IOLs (MNTK Eye Microsurgery manufactured, Russia) and 26 elastic IOLs made of hydrophilic acrylic (Rayner, UK and Bausch&Lomb, USA). Before the operation, we used the pattern for calculation of IOLs in children, which was developed in the MNTK «Eye Microsurgery». The refraction of the target was emmetropia in the postoperative period.

Results. In all cases phacoaspiration of cataract was carried out using a Simcoe cannula through a corneal paracentesis of 1 mm. During the implantation of rigid IOLs, we put uninterrupted suture to the corneal incision by 10/0 Pirsu method, which was due to the size of the optical part of the IOL (6.0 mm). In case of implantation of elastic IOLs, the operations were performed without suturing. In the presence of the opacity of the posterior lens capsule in the optical zone, we performed posterior capsulorhexis intraoperatively (13 cases out of 52 (25%)). During the follow-up period for 1 year, the development of secondary cataract was detected in three cases (5.8%). There were no cases of IOL dislocation. The level of postoperative inflammatory reaction was no more than 0-I grade, according to the classification of N.V. Perova. In one case, the hyphema was noted. The period of hospitalization proceeded 5 days. By the time of discharge, the maximum corrected visual acuity (MCVA) ranged from 0.02 to 1.0. In case of post-traumatic cataract MCVA was 0,4; in patients with congenital cataract - 0,26. In most cases, rather low visual acuity was connected with the presence of amblyopia. It was the base for the recommendation of pleoptic treatment. During the control examination after 1 year, 29 patients out of 36 (81%) with congenital cataract and aphakia, as a result of surgical and conservative treatment, restored the normal development of visual acuity according to the age of the children. Binocular vision was repaired in 36 out of 46 (78%) children during the observation period.

Conclusion. The results prove a high efficiency of intraocular correction in children and adolescents with cataract and aphakia of various etiologies. The calculation of IOL should be carried out based on emmetropia at the time of surgery in order to form optimal conditions for the treatment of amblyopia and the restoration of monocular and binocular visual functions. The opacity of the posterior capsule of the lens in the optical zone is an indication for intraoperative posterior capsulorhexis.

Keywords: phacoaspiration, children's age, intraocular lens, amblyopia

Введение

При анализе причин слепоты и слабовидения, определяющих инвалидность по зрению у детей и подростков, установлено, что катаракта различной этиологии и монокулярная афакия являются ведущими формами патологии хрусталика [16]. Распространенность катаракты в развитых странах составляет 1,6-2,4 на 100 000 детей. Среди причин слепоты у детей на долю врожденных катаракт в экономически развитых странах приходится 7,5- 8,0%, в социально неблагополучных регионах – 27,4% [20].

Одной из проблем лечения врожденной катаракты остается низкая острота зрения после операции вследствие амблиопии, занимающей ведущее место среди причин слабовидения у данной категории больных [2].

Хотя вопрос о способе коррекции афакии в детском возрасте дискутируется до сих пор, большинство исследователей пришли к выводу о преимуществе интраокулярной коррекции в сравнении с другими видами оптической коррекции [5, 9]. За последние десятилетия совершенствование диагностических и хирургических методов вывело проблему лечения детской катаракты на новый уровень. Современное микрохирургическое оборудование и использование

ИОЛ способствовали улучшению анатомических и функциональных результатов у детей практически в любом возрасте [15]. В то же время наилучшие функциональные результаты возможны при проведении операции в максимально ранние сроки [20]. Доказано, что удаление катаракты у детей в раннем возрасте безопасно, не оказывает существенного влияния на последующий рост глазного яблока, способствует нормальному умственному и психофизическому развитию ребенка, положительно влияет на дальнейшую социальную адаптацию [7, 10].

Важной проблемой в хирургии врожденных катаракт у детей является выбор между первичной или вторичной имплантацией ИОЛ. В последние годы все больше офтальмохирургов применяют у детей первичную имплантацию ИОЛ, преимуществом которой, по сравнению с другими методами коррекции афакии, является создание, наиболее близких к естественным, условий для достижения высоких зрительных функций и восстановления бинокулярного характера зрения [1, 10-12]. Расчет и достижение необходимой рефракции в послеоперационном периоде, ее изменение в связи с ростом глазного яблока, лечение амблиопии представляют собой отдельную тему для дискуссий и основу успеха после хорошо проведенной операции [20].

При посттравматической катаракте интраокулярная коррекция позволяет восстановить бинокулярное зрение у 90,8% детей, при этом современные технологии и различные виды ИОЛ обеспечивают минимальное количество интра- и послеоперационных осложнений [8].

Цель исследования – изучить эффективность хирургического лечения катаракты различной этиологии с интраокулярной коррекцией у детей и подростков по материалам детского офтальмологического отделения ОГБУЗ СОКБ и кафедры глазных болезней СГМУ.

Методика

Под наблюдением находилось 46 детей и подростков (52 глаза) в возрасте от 1,5 до 16 лет (средний возраст – 5,6 лет). Выборка сформирована из пациентов, находившихся на стационарном лечении в детском офтальмологическом отделении ОГБУЗ СОКБ с 1997 по 2022 гг. Критериями для включения в исследование были диагностированная катаракта различной этиологии (врожденная, посттравматическая), детский и подростковый возраст.

Всем детям проведено хирургическое лечение катаракты с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ) (табл. 1). Операции проведены одним офтальмохирургом.

Таблица 1. Виды хирургических вмешательств, проведенных пациентам

Вид хирургического вмешательства	Абс. число	%
факоаспирация (ФА) катаракты + имплантация ИОЛ	34	65,4
ФА катаракты + имплантация ИОЛ + задний капсулорексис	12	23,1
удаление пленчатой катаракты + имплантация ИОЛ	3	5,8
ФА катаракты + имплантация ИОЛ + коллагеносклеропластика	2	3,8
ФА катаракты + имплантация ИОЛ + удаление внутриглазного инородного тела + задний капсулорексис	1	1,9

Факоаспирация катаракты во всех случаях проводилась при помощи канюли Симка. Пленчатая катаракта удалялась при помощи пинцета и ножниц Ванаса.

В 44 случаях (84,6%) операция проводилась через роговичный парацентез 1,0 мм, затем парацентез был увеличен от 2,2 мм до 6 мм для имплантации соответствующего типа ИОЛ. В 8 случаях (15,4%) операция выполнена через корнеосклеральный разрез. В случаях посттравматической и врожденной пленчатой катаракты роговичные и склеральные разрезы колебались в пределах от 3 мм до 6 мм. Для имплантации эластичных ИОЛ разрез был не более 2,5 мм, что не требовало наложения шва.

Во всех случаях использовали вискоэластик «Визитил» на основе гидрокси-пропилметилцеллюлозы, производства Научно-экспериментального производства (НЭП) Межотраслевого научно-технического комплекса (МНТК) «Микрохирургия глаза» («МГ»), при необходимости применяли вискоэластик на основе гиалуроната натрия.

В ходе операций были имплантированы: «жесткие» ИОЛ модели Т-26 из полиметилметакрилата экспериментального технического производства (ЭТП) МНТК «МГ» – 4 (7,7%); жесткие ИОЛ модели Т-19 из полиметилметакрилата производства ЭТП МНТК «МГ» – 2 (3,8%); жесткие ИОЛ модели RSP-1 НЭП МНТК «МГ» – 20 (38,5 %); эластичные ИОЛ модели «Rayner aspherica» из гидрофильного акрила производства фирмы Rayner (Великобритания) – 15 (28,8%); эластичные ИОЛ модели «Acreeo» из гидрофильного акрила производства фирмы Bausch&Lomb (США) – 11 (21,2%) (рис.).

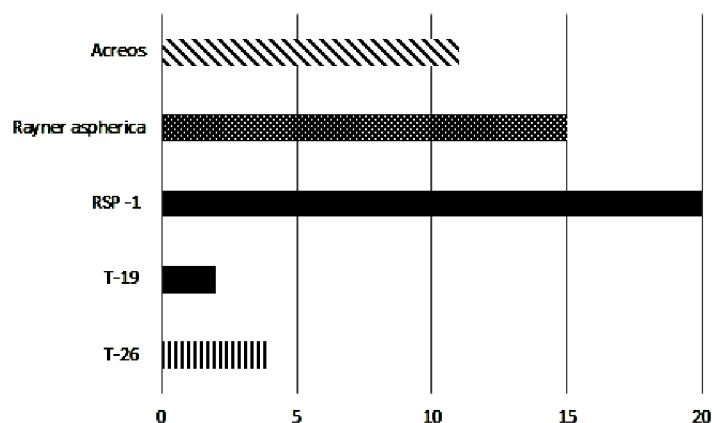


Рис. Виды имплантированных ИОЛ

При имплантации жестких видов ИОЛ накладывали непрерывный шов 10/0 по Пирсу на роговичный разрез 6 мм, который был обусловлен размером оптической части ИОЛ. Роговичные швы снимали через 4 месяца после операции под общей анестезией. При имплантации эластичных ИОЛ операции проводились без наложения швов. ИОЛ модели Т-19 фиксировали за гаптические элементы к радужке узловыми швами 10/0.

Расчет ИОЛ до операции проводился по разработанной в МНТК «МГ» схеме расчета ИОЛ у детей с учетом возраста и состояния рефракции ребенка. Рефракцией цели была эметропия в послеоперационном периоде.

При наличии помутнения задней капсулы хрусталика в оптической зоне проводили задний капсулорексис после имплантации ИОЛ в капсульный мешок в 13 случаях (25%).

В проведенном исследовании подсчитывались абсолютные и относительные частоты. Для интервальной оценки относительных показателей вычислялись 95% доверительные интервалы. Вычисление границ доверительных интервалов производилось при помощи точного биномиального метода [17]. Для автоматизации статистической обработки данных использована программа Microsoft Office Excel.

Результаты исследования и их обсуждение

У пациентов из группы исследования врожденная катаракта была выявлена в 36 (69,2%) случаях, посттравматическая катаракта в 16 (30,8%) случаях (табл. 2). Средний возраст детей с врожденной катарактой составил 3,8 лет, с посттравматической катарактой – 9,4 года. Распределение по полу: мальчики – 27 (58%), девочки – 19 (42%).

Таблица 2. Структура выявленной патологии (основной)

Признак	Абсолютная частота	Относительная частота (%)	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Врожденная катаракта	36	69,2	54,9	81,3
Посттравматическая катаракта	16	30,8	18,7	45,1

В ходе обследования у пациентов с врожденной катарактой выявлена следующая сопутствующая патология: вторичное косоглазие с амблиопией различной степени в 19 случаях (52,8%); нистагм, вторичное косоглазие и амблиопия в 3-х случаях (8,3%); врожденная прогрессирующая миопия у 1 ребенка (2 глаза (5,6%)) (табл. 3). При посттравматической катаракте рубец роговицы отмечался в 6 случаях (37,5%); корнеосклеральный рубец – в 4 случаях (25%); рубец роговицы, внутриглазное инородное тело и вторичное расходящееся косоглазие – в 1 случае (6,3%); вторичное расходящееся косоглазие – в 4 случаях (25%), склеральный рубец – в 1 случае (6,3%) (табл. 4). При повреждении роговицы астигматизм различной степени выявили у 9 пациентов (82%), в 3 случаях (27%) рубец проходил через оптическую зону.

Таблица 3. Структура сопутствующей патологии у пациентов с врожденной катарактой

Признак	Абсолютная частота	Относительная частота (%)	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Вторичное косоглазие с амблиопией различной степени	19	52,8	35,5	69,6
Нистагм, вторичное косоглазие и амблиопия	3	8,3	1,8	22,5
Врожденная прогрессирующая миопия	2	5,6	0,7	18,7
Без сопутствующей патологии	12	33,3	18,6	51,0

Таблица 4. Структура сопутствующей патологии у пациентов с посттравматической катарактой

Признак	Абсолютная частота	Относительная частота (%)	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Рубец роговицы	6	37,5	15,2	64,6
Корнеосклеральный рубец	4	25,0	7,3	52,4
Рубец роговицы, внутриглазное инородное тело и вторичное расходящееся косоглазие	1	6,3	0,2	30,2
Вторичное расходящееся косоглазие	4	25,0	7,3	52,4
Склеральный рубец	1	6,3	0,2	30,2

У одного ребенка с врожденной катарактой на оба глаза, в ходе операции, был выявлен лентиконус с округлым дефектом задней капсулы хрусталика в центре, диаметром около 2 мм. В 1-м случае при удалении посттравматической катаракты и разделении рубцовых сращений между радужкой и роговицей отмечено кровотечение из сосудов радужной оболочки.

Средний срок пребывания в стационаре составил 5 суток. Послеоперационный период протекал гладко, во всех случаях уровень воспалительной реакции был не более 0-I степени по классификации Н.В. Перовой [19]. В 1 случае отмечалась гифема, для купирования которой потребовалось консервативное лечение в виде подконъюнктивальных инъекций гемазы №5.

Всем детям в раннем послеоперационном периоде, на 5 сутки, проверяли состояние рефракции оперированного глаза. Рефракция цели (эмметропия) была достигнута в 33 случаях (63,5%), острота зрения без коррекции в этих случаях была максимальной с учётом сопутствующей патологии.

По данным нашего исследования в 100% случаев (26 глаз) шовной фиксации роговичного тоннеля не потребовалось. У детей, которым имплантировали жесткие ИОЛ и потребовалось наложение швов на рану, был выявлен индуцированный ятрогенный астигматизм, приведший к развитию аметропии и оказывающий негативное влияние на остроту зрения. Данное осложнение отмечено и другими исследователями [3]. После снятия шва роговичный астигматизм купировался, острота зрения существенно повышалась. После имплантации эластичных ИОЛ через самогерметизирующийся тоннельный разрез астигматизма не наблюдалось. Кроме того, в случае бесшовной факоаспирации не было необходимости в повторной общей анестезии [15]. Наряду с авторами, которые сообщают о необходимости шовной фиксации роговичного тоннеля как

способа профилактики послеоперационных инфекционных осложнений [4, 12, 21], есть работы, доказывающие, что формирование парацентезов и тоннеля правильной клапанной формы и достаточной длины обеспечивают надежную герметизацию ран.

При наличии посттравматического роговичного или корнеосклерального рубца в 9 случаях из 16 (56,25%) сохранялся роговичный астигматизм различной степени, что требовало дополнительной очковой коррекции. К моменту выписки максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) колебалась от 0,02 до 1,0. При посттравматической катаракте средняя МКОЗ составила 0,4; при врожденной катаракте – 0,26.

Следует отметить, что согласно литературным данным, одной из основных причин низких функциональных результатов лечения врожденной катаракты является обскурационная амблиопия [2, 5, 18, 20]. По данным нашего исследования, достаточно низкая острота зрения, в подавляющем большинстве случаев, была так же обусловлена наличием амблиопии, что явилось основанием для рекомендации проведения плеоптического лечения, сроки и объем которого были определены индивидуально. На фоне проводимого лечения острота зрения повысилась в среднем на 0,15 в 25 (69,4%) случаях, осталась без изменений в 11 (30,6) случаях (из них в 3 случаях сохранялось вторичное косоглазие, нистагм и амблиопия, бинокулярное зрение отсутствовало) (табл. 5).

Таблица 5. Динамика остроты зрения в результате проведенного лечения

Признак	Абсолютная частота	Относительная частота (%)	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Повышение остроты зрения	25	69,4	51,9	83,7
Острота зрения не изменилась	11	30,6	16,3	48,1

Мнения по поводу сохранения задней капсулы хрусталика во время аспирации врожденной катаракты разнятся. Часть исследователей выполняют первичный задний капсулорексис во всех случаях [20], другая – при наличии значимых помутнений задней капсулы хрусталика [4, 14]. Часть авторов считают, что заднюю капсулу необходимо сохранять во всех случаях, кроме ее интраоперационного повреждения, поскольку это обеспечивает стабильность положения ИОЛ [15]. Мы проводили задний капсулорексис в ходе операции только в случае наличия помутнения задней капсулы хрусталика в оптической зоне. По результатам нашего исследования, только в 3 случаях (5,8%) в период наблюдения в течение 1 года было выявлено снижение остроты зрения, причиной которого явилось развитие вторичной катаракты. Во всех случаях ИОЛ были центрированы, дислокаций ИОЛ отмечено не было.

При контрольном обследовании через 1 год у 25 пациентов из 30 (83,3%) с врожденной катарактой в результате хирургического и консервативного лечения, удалось восстановить нормальное развитие остроты зрения соответственно возрасту детей. В этих случаях были созданы благоприятные условия для развития бинокулярного зрения, вследствие освобождения оптической зоны от помутнений и устранения амблиогенного фактора. Бинокулярное зрение в этот период наблюдения было восстановлено у 38 пациентов из 46 (82,6%) с врожденной и посттравматической катарактой.

Выводы

1. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности интраокулярной коррекции у детей и подростков с катарактой различной этиологии. Данный метод обеспечивает стабильные функциональные результаты при минимальном количестве интраоперационных и послеоперационных осложнений, является безопасным, хорошо переносится детьми и подростками различного возраста.
2. Расчёт ИОЛ следует выполнять из расчёта на эмметропию к моменту операции, чтобы создать оптимальные условия для лечения амблиопии и восстановления монокулярных и бинокулярных зрительных функций.
3. Наиболее высоких зрительных функций у детей с катарактой удастся добиться при сочетании хирургического вмешательства с консервативным лечением, направленным на устранение амблиопии и восстановление бинокулярного зрения.

4. Показанием к интраоперационному заднему капсулорексису является стойкое помутнение задней капсулы хрусталика в оптической зоне.

Литература (references)

1. Аветисов Э.С., Кальянов А.А., Ильякова Л.А. Коррекция афакии после ранней хирургии врожденных катаракт // Вестник офтальмологии. – 1991. – №6. – С. 61-63. [Avetisov Je.S., Kal'janov A.A., Il'jkova L.A. *Vestnik Oftalmologii*. The Russian Annals of Ophthalmology. – 1991. – N6. – P. 61-63. (in Russian)]
2. Аветисов Э.С., Кащенко Т.П., Шамшинова А.М. Зрительные функции и их коррекция у детей. – М.: Медицина, 2005. – 872 с [Avetisov E.S., Kashchenko T.P., Shamshinova A.M. *Zritel'nye funktsii i ikh korrektsiya u detei*. Visual functions and their correction in children. – Moscow: Medicine, 2005. – 872 p. (in Russian)]
3. Бикбов М.М., Ишбердина Л.Ш. Интраокулярная коррекция афакии у детей раннего возраста с врожденной катарактой // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2010. – №12. – С. 35-37. [Bikbov M.M., Ishberdina L.Sh. *Vestnik OGU*. Annals of the Orenburg State University. – 2010. – N12. – P. 35-37. (in Russian)]
4. Бикбов М. М., Зайдуллин И.С., Большакова Н.И., Нургалева М.М. Расчет оптической силы ИОЛ у грудных детей с катарактой // Точка зрения. Восток-Запад. – 2018. – №1. – С. 43-45. [Bikbov M.M., Zaidullin I.S., Bol'shakova N.I., Nurgaleeva M.M. *Tochka zreniya. Vostok-Zapad*. Point of view. East – West. – 2018. – N1. – P. 43-45. (in Russian)]
5. Боброва Н.Ф., Тронина С.А., Дембовецкая А.Н., Жсков А.К. Первичная имплантация ИОЛ у детей раннего (до 2-х лет) возраста с врожденными катарактами – оптические результаты // Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии / Под ред. Б.Э. Малюгина. – М.: ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза», 2012. – С 45-53. [Bobrova N.F., Tronina S.A., Dembovetskaya A.N., Zhekov A.K. *Sovremennye tekhnologii kataraktal'noi i refraktsionnoi khirurgii* / Pod red. B.E. Malyugina. Modern technologies of cataract and refractive surgery / Ed. B.E. Malyugin. – Moscow: FSBI "MNTC "Eye Microsurgery", 2012. – P. 45-53 (in Russian)]
6. Боброва Н.Ф., Хмарук А.Н., Енукидзе Д.З. Имплантация складывающихся ИОЛ «AcrySot» у детей // Съезд офтальмологов России, 7-й: Тезисы докладов -Москва, 2000. – Ч.1. – С. 335 [Bobrova N.F., Khmaruk A.N., Enukidze D.Z. *S"ezd oftal'mologov Rossii, 7-i: Tezisy dokladov*. Congress of Ophthalmologists of Russia, 7th: Abstracts of reports. – Moscow, 2000. – Part 1. – P. 335 (in Russian)]
7. Зайдуллин И.С., Азнабаев Р.А. Изменение параметров глаза в отдаленные сроки наблюдения после экстракции катаракты с имплантацией ИОЛ у детей, оперированные в возрасте от 1 до 12 месяцев // Офтальмохирургия. – 2010. – №6. – С. 26-29. [Zaidullin I.S., Aznabaev R.A. *Oftal'mokhirurgiya*. Ophthalmosurgery – 2010. – N6. – P. 26-29. (in Russian)]
8. Зубарева Л.Н. Интраокулярная коррекция у детей // Новое в офтальмологии. – 2001. – №3. – С. 46-49. [Zubareva L.N. *Novoe v oftal'mologii*. New in ophthalmology. – 2001. – N3. – P.46-49. (in Russian)]
9. Зубарева Л.Н. Отдаленные результаты имплантации ИОЛ у детей с катарактой различной этиологии // Съезд офтальмологов России, 7-й: Тезисы докладов. – Москва, 2000. – Ч.1. – С. 349. [Zubareva L.N. *S"ezd oftal'mologov Rossii, 7-i: Tezisy dokladov*. Congress of Ophthalmologists of Russia, 7th: Abstracts of reports. – Moscow, 2000. – Part 1. – P. 349. (in Russian)]
10. Ишбердина Л.Ш., Бикбов М.М. Результаты хирургии врожденной катаракты и коррекции афакии у детей раннего возраста // Офтальмохирургия. – 2010. – №6. – С. 13-17. [Ishberdina L.Sh., Bikbov M.M. *Oftal'mokhirurgiya*. Ophthalmosurgery. – 2010. – N6. – P. 13-17. (in Russian)]
11. Кариев А.В., Бузруков Б.Т., Болтаева Г.У. Некоторые вопросы имплантации интраокулярных линз в лечении катаракты у детей // Вестник ТГУ. – 2016. – Т.21, №4. – С. 1564-1568. [Kariev A.V., Buzrukov B.T., Boltaeva G.U. *Vestnik TGU*. Annals of TGU. – 2016. – V.21, N4. – P. 1564-1568. (in Russian)]
12. Катаргина Л. А., Круглова Т.Б., Кононов Л.Б. Экстракция врожденных катаракт с имплантацией ИОЛ при осложненных формах хрусталика // Практическая медицина. – 2012. – Т.2, №4. – С. 28–30 [Katargina L.A., Kruglova T.B., Kononov L.B. *Prakticheskaya meditsina*. Practical medicine. – 2012. – V.2, N4. – P. 28-30. (in Russian)]
13. Катаргина Л.А., Круглова Т.Б., Егиян Н.С., Трифонова О.Б. Реабилитация детей после экстракции врождённых катаракт // Российская педиатрическая офтальмология. – 2015. – №4. – С. 38-42 [Katargina L.A., Kruglova T.B., Egiyan N.S., Trifonova O.B. *Rossiiskaya pediatricheskaya oftal'mologiya*. Russian pediatric ophthalmology. – 2015. – N4. – P. 38-42. (in Russian)]
14. Круглова Т.Б., Егиян Н.С., Кононов Л.Б. Хирургическая тактика экстракции врожденной катаракты при первичной имплантации ИОЛ у детей с патологией задней капсулы хрусталика // Вестник Оренбургского

- государственного университета. – 2013. – №4(153). – С. 153-156. [Kruglova T.B., Egiyan N.S., Kononov L.B. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. Annals of the Orenburg State University. – 2013. – N4 (153). – P. 153-156. (in Russian)]
15. Кузнецов И.В., Пасикова Н.В. Наш опыт хирургического лечения врожденной катаракты // Отражение. – 2020. – №1-2(10). – С. 23-25 [Kuznetsov I.V., Pasikova N.V. *Otrazhenije*. Reflection. – 2020. – N1-2 (10). – P. 23-25. (in Russian)]
16. Либман Е.С. Патология хрусталика как причина инвалидности // Медико-социальные аспекты инвалидности при патологии хрусталика. – М.: ЦИЭТИН, 1975. – С. 5-13. [Libman E.S. *Mediko-sotsial'nye aspekty invalidnosti pri patologii khrustalika*. Medical and social aspects of disability in the pathology of the lens. – Moscow: SYETIN, 1975. – P. 5-13. (in Russian)]
17. Лямец Л.Л., Евсеев А.В. Методика описательного статистического анализа номинальных признаков в выборках малого объема, полученных в результате фармакологических исследований // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т.18, №2. – С. 44-56. [Lyamets L.L., Evseev A.V. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Vestnik of the Smolensk state medical academy. – 2019. – V.18, N2. – P. 44-56 (in Russian)]
18. Паштаев Н.П., Поздеева Н.А., Батьков Е.Н. и др. Результаты лечения катаракты у детей и подростков в возрасте до 14 лет // Российская педиатрическая офтальмология. – 2016. – Т.11, №2. – С. 77-81. [Pashtaev N.P., Pozdeeva N.A., Bat'kov E.N. i dr. *Rossiiskaya pediatricheskaya oftal'mologiya*. Russian pediatric ophthalmology. – 2016. – V.11, N2. – P. 77-78 (in Russian)]
19. Перова Н. В. Особенности взаимодействия интраокулярных линз из различных полимерных материалов со средой глаза: Автореф. дис. ... канд. биологических наук. – Москва, 1994. – 22 с. [Perova N.V. *Osobennosti vzaimodeistviya intraokulyarnykh linz iz razlichnykh polimernykh materialov so sredoi glaza (kand. dis)*. Features of interaction of intraocular lenses made of various polymer materials with the eye environment (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Moscow, 1994. – 22 p. (in Russian)]
20. Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Черкашина А.В. Некоторые современные аспекты лечения катаракты у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т.11, №2. – С. 68-73 [Pershin K.B., Pashinova N.F., Cherkashina A.V. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. Issues of modern pediatrics. – 2012. – V.11, N2. – P. 68-73. (in Russian)]
21. Bar-Sela S. M. Suture-related complications after congenital cataract surgery: Vicryl versus Mersilene sutures // Journal Cataract Refract Surgery. – 2007. – V.33. – P. 301-304.

Информация об авторах

Могилевцев Виктор Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой глазных болезней ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: mogilevcev-v@rambler.ru

Белькова Алла Георгиевна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры глазных болезней ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: alla.g.belkova@gmail.com

Шаршкова Марина Александровна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры глазных болезней ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: m.sharshkova@yandex.ru

Лямец Леонид Леонидович – кандидат технических наук, доцент, заведующий кафедрой физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: lll190965@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 617.53-001.17

3.1.9 Хирургия

DOI: 10.37903/vsgma.2022.4.16 EDN: SGNSHD

ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ ПОСЛЕДСТВИЙ ОЖОГОВ ОБЛАСТИ ПОДБОРОДКА, ШЕИ И ГРУДИ У ЖЕНЩИН

© Шаймонов А.Х.

*Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан, 734025, Душанбе, ул. Санои, 33**Резюме*

Цель. Оптимизация комбинированного лечения больных с последствиями ожогов подбородка, шеи и груди у женщин.

Методика. В исследования были включены 12 женщин с последствиями изолированных поражений высокими температурами области подбородка, шеи и груди, поступившие в отделения восстановительной хирургии и пластической микрохирургии в период с 2010 по 2020 гг. Средний возраст больных составил $24,3 \pm 2,1$ года.

Результаты. Пятилопастная пластика применялась в 4 случаях, в то время как методика Butterfly в пяти случаях. Отмечалось значительное уменьшение временных затрат на проведение хирургического вмешательства, ввиду отсутствия необходимости выделения тканей свободного лоскута, а также пересадки его в месте иссечения рубца. Среди 9 случаев местной пластики нагноение отмечалось лишь в одном случае, и было устранено посредством дренирования подлопаточного пространства, с последующим применением антибактериальных препаратов и гипертонического раствора. В двух случаях наблюдался краевой некроз, который был устранён путём ослабления натяжения, удалением некоторых швов, и применением гепариновой мази. Функциональные результаты, включавшие градус поворота головы, ограниченность кивательных движений и прочую активность в зоне хирургического вмешательства, показали хорошие результаты во всех случаях.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности применения пятилопастной пластики и реконструкции и с применением методики Butterfly для устранения послеожоговых контрактур и рубцов шеи. Применение свободных лоскутов часто не только не приносит положительных результатов, но и значительно усугубляет общее состояние поражённых тканей.

Ключевые слова: последствия ожогов, восстановительная хирургия, свободный лоскут, местная пластика

RECONSTRUCTIVE SURGERY FOR BURN CONSEQUENCES OF THE CHIN, NECK AND BREAST IN WOMEN

Shaymonov A.Kh.

*Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health and Social Protection of the Population of the Republic of Tajikistan, 33, Sanoi St, 734025, Dushanbe, Tajikistan**Abstract*

Objective. Optimization of combined treatment of female patients with consequences of chin, neck and chest burns.

Material and methods. The study included 12 women with the consequences of isolated high temperature lesions of the chin, neck and chest, who were admitted to the departments of reconstructive surgery and plastic microsurgery in the period from 2010 to 2020. The mean age of the patients was 24.3 ± 2.1 years.

Results. Five-flap plastic surgery was applied in 4 cases, while the Butterfly technique was used in five cases. There was a significant reduction in the time spent on surgical intervention, due to the absence of the need to isolate the tissues of the free flap, as well as its transplantation at the site of scar excision. Among 9 cases of local plasty, suppuration was noted only in one case, and was eliminated by drainage of

the subflap space, followed by the use of antibacterial drugs and hypertonic saline. In two cases, marginal necrosis was observed, which was eliminated by loosening the tension, removing some of the sutures, and applying heparin ointment. Functional outcomes, including the degree of head rotation, limited nodding movements, and other activity in the surgical area, showed good results in all cases.

Conclusion. The data obtained indicate a high efficiency of the use of five-flap plasty and reconstruction using the Butterfly technique to eliminate post-burn contractures and neck scars. The use of free flaps often not only does not bring positive results, but also significantly aggravates the general condition of the affected tissues.

Keywords: consequences of burns, reconstructive surgery, free flap, local plasty

Введение

Поражения мягких тканей организма высокими температурами по праву считается одной из тяжелейших форм травматизма [1, 3]. Несмотря на значительное снижение в последнее десятилетие частоты получения тяжёлых ожогов населения страны, большинство вопросов ведения больных с последствиями термических ожогов остаются нерешёнными [7, 16]. Область декольте у женщин, в которую входят, в том числе шея и грудь, имеет важное значение, как с эстетической, так и с функциональной точек зрения. При поражении высокими температурами данной области возникает необходимость не только устранить дефект, возникающий после удаления рубцово-изменённых тканей, но и максимально уменьшить визуальные различия между замещаемыми и местными тканями [2, 12]. Для достижения всех задач, описанных выше, недостаточно применение исключительно хирургических модификаций. Кроме того, шея и грудь имеют определённые особенности, отличающие операции, проводимые на послеожоговых контрактурах в данной области от других. В первую очередь, это обилие жизненно-важных структур. Во-вторую – в области шеи и груди имеется значительный перепад кожно-жировой клетчатки, от хорошо выраженного слоя, до практически полного его отсутствия. Ввиду этого отмечается частая неприживляемость пересаженных свободных лоскутов в этом месте [6, 13].

Большую роль играет и тот факт, что область шеи и груди является важной частью эстетического вида. Поэтому максимальное улучшение эстетического вида поражённой температурным фактором области также является важным компонентом лечения. В последнее время большую популярность приобрело применение клеточных технологий, которые в различных вариациях, применяются реконструктивными хирургами при восстановлении тканей различных локализаций и систем [9, 14]. В то же время при устранении последствий ожогов большая часть исследований пока что сосредоточена на стадии эксперимента [8, 11, 15]. К проблемам хирургического вмешательства в данной зоне относятся дефицит тканей, низкое натяжение их, а также повышенная частота образования келоидных рубцов в области перехода кожи шеи в грудь [4, 5, 10]. Все вышеописанные проблемы требуют решения и проведения новых исследований, для улучшения результатов реконструктивных операций и качества жизни больных с последствиями ожогов.

Цель исследования – оптимизация комбинированного лечения больных с последствиями ожогов подбородка, шеи и груди у женщин.

Методика

В исследования были включены 12 женщин с последствиями изолированных поражений высокими температурами области подбородка, шеи и груди, поступившие в отделения восстановительной хирургии и пластической микрохирургии в период с 2010 по 2020 гг. Средний возраст больных составил $24,3 \pm 2,1$ года. По этиологии, в 6 случаях поражение возникло от воздействия открытого пламени, в 3 случаях отмечалось поражение горячим маслом, ещё в 3 случаях – горячей водой. Средний размер поражённого участка составил $32,4 \pm 8,9$ см. Все больные поступили в плановом порядке.

Что касается методики исследования, то она включала несколько разновидностей. Дискриминационная чувствительность измерялась до и после проведения операции, с использованием циркуля. Измерение проводилось в двух точках (при пересадке свободных

лоскутов): на краю лоскута, и в центре. В дополнение к этому проводилось измерение температуры по той же методике, но уже с использованием специальной аппаратуры.

Результаты исследования и их обсуждение

В первые годы проведения исследования, при обширных дефектах, практически во всех случаях, использовалась методика замещения дефекта после иссечения рубцово-изменённых тканей, посредством свободного полнослойного лоскута. Данная методика использовалась в трёх случаях, для замещения дефекта в области подбородка. При этом отсутствие давления на поверхность тканей лоскута, необходимого для лучшего приживления, нивелировалось использованием специальных бандажей, а также эластичных бинтов в области подбородка. Всё же, даже несмотря на это, лоскут полностью прижился только в одном случае. В одном случае отмечалось полное отторжение лоскута, в другом – частичное приживление. При этом в обоих случаях в зонах отторжения удалось добиться относительно успешного замещения дефекта за счёт зарастания нежной соединительной тканью. На рис. 1 представлен пример неудачного приживления лоскута в области шеи и декольте.



Рис. 1. Пример неудачного приживления свободного лоскута в области декольте и шеи

Однако полагаться только на удачное стечение обстоятельств не позволительно при проведении реконструктивных операций при локализациях, где крайне важен конечный эстетический вид. Поэтому в дальнейшем была разработана тактика ведения больных с поражением подбородка и зоны декольте. Было решено использовать методику замещения дефекта полнослойным лоскутом лишь у тех больных, у которых рубец представлял равномерно «разлитую» площадку, и при большой площади рубцово-изменённых тканей.

В случаях же наличия рубцового тяжа по средней линии, было решено использовать местно-пластические операции, такие как пяти лоскутная методика, а также Butterfly (рис. 2).



Рис. 2. Применение местной пластики по Butterfly при боковой послеожоговой контрактуре шеи у женщины 30 лет

Данный алгоритм ведения пациентов был применён в 9 случаях. Пятилопастная пластика применялась в 4 случаях, в то время как методика Butterfly в пяти случаях. Оперативное вмешательство во всех случаях проводилось под общим эндотрахеальным наркозом. Отмечалось значительное уменьшение временных затрат на проведение хирургического вмешательства, ввиду отсутствия необходимости выделения тканей свободного лоскута, а также пересадки его в месте иссечения рубца.

Основными критериями оценки в ближайшие сроки после хирургического вмешательства были: форма и выраженность шейно-подчелюстного угла; приживление лоскутов; симметричность обеих сторон шеи и зоны декольте; состояние тканей в донорской области.

В целом все эти параметры в послеоперационном периоде были в пределах нормальных показателей. Среди 9 случаев местной пластики нагноение отмечалось лишь в одном случае, и было устранено посредством дренирования подлопастного пространства, с последующим применением антибактериальных препаратов и гипертонического раствора. В двух случаях наблюдался краевой некроз, который был устранён путём ослабления натяжения, удалением некоторых швов, и применением гепариновой мази. Функциональные результаты, включавшие градус поворота головы, ограниченность кивательных движений и прочую активность в зоне хирургического вмешательства, показали хорошие результаты во всех случаях.



Рис. 3. Отдаленный результат примерения местной пластики у женщины 30 лет

Представленные данные частично соотносятся с научными работами других авторов [3, 13, 16]. При устранении рубцовых контрактур шеи, а также других последствий ожогов не целесообразно использовать свободные лоскуты, так как они не приживаются, а значит могут привести к ещё более тяжёлым нарушениям [4, 9, 12].

Хотя в современной литературе продолжают споры о максимально приемлемом методе пластики при хирургическом лечении отдалённых последствий ожогов [13, 15], можно с уверенностью говорить о том, что результаты данного исследования показывают нежелательность использования свободных тканей. К сожалению ни один из современных методов хирургического вмешательства не даёт сто процентных гарантий предотвращения от повторного развития рубцовой ткани и других осложнений. Именно поэтому каждый конкретный случай ведения больных с последствиями ожогов должен быть продуман, каждому пациенту необходимо разрабатывать индивидуальный подход для оптимизации результатов лечения.

Особенно уязвимы в этом отношении лица женского пола, так как при получении ожогов груди и шеи они получают не только эстетические повреждения, но и в большей степени функциональные, за счёт травматизации железистой ткани молочных желёз. Очень часто хирургия не прощает ошибок, и недооценка тяжести ситуации, а также выбор неправильной тактики часто приводит к непоправимым последствиям. Нельзя полагаться на удачное стечение обстоятельств при проведении реконструктивных операций при локализациях, где крайне важен конечный эстетический вид. Крайне важно разработать тактику ведения больных с поражением шеи и зоны декольте, основанную на опыте ведения большего количества пациентов.

Без сомнения, ожоги шеи, с переходом на лицо и верхние конечности, представляют большую проблему для хирургов, как на начальном этапе, так и в отдалённые сроки. Ведение пациентов с

отдалёнными последствиями ожогов всегда представляло большие трудности, так как поражаются практически все структуры (кожа, мышцы, нервы, кости). Использование хорошо продуманных методик, в частности разработка новых методов местной пластики и пластики несвободными лоскутами помогут улучшить отдалённые результаты ведения этой группы больных, что приведёт к улучшению качества жизни пациентов [3].

Большие надежды связаны с применением сложных методов местной пластики, таких как комбинированные методики. Дальнейшие исследования в этом направлении должны будут решить проблемы, возникающие в ближайшем и отдалённом периодах, связанные с нормальной трофикой тканей.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности применения пятилокутной пластики и реконструкции и с применением методики Butterfly для устранения послеожоговых контрактур и рубцов шеи. Применение свободных лоскутов часто не только не приносит положительных результатов, но и значительно усугубляет общее состояние поражённых тканей. Несмотря на удовлетворительные функциональные результаты от реконструктивно–пластических операций с использованием местных тканей, эстетический результат продолжает оставлять желать лучшего. Ввиду этого является целесообразным применение комплексных технологий, наряду с использованием хирургических вмешательств, для улучшения трофики. Разработка алгоритмов и техники их применения должны стать целью будущих исследований.

Литература (references)

1. Андреева В.В., Хохлов Н.В., Сипкин А.М., Бирлова Э.Е. Комбинированное лечение различных видов рубцовых деформаций и дефектов мягких тканей головы и шеи // Трудный пациент. – 2019. – Т.17, №10. – С.52-54. [Andreyeva V.V., Khokhlov N.V., Sipkin A.M., Birlova E.Ye. *Trudnyy patsiyent*. Difficult patient. – 2019. – V.17, N10. – P. 52-54. (in Russian)]
2. Васильев В.С., Васильев С.А., Терюшкова Ж.И., Васильев Ю.С., Васильев И.С., Ерёмин И.И. Возможности применения продуктов на основе аутологичного липоаспирата в коррекции рубцов // Гены и Клетки. – 2019. – Т.14, №8. – С. 49-49. [Vasil'yev V.S., Vasil'yev S.A., Teryushkova Zh.I., Vasil'yev Yu.S., Vasil'yev I.S., Yeromin I.I. *Geny i Kletki*. Genes and Cells. – 2019. – V.14, N8. – P. 49-59. (in Russian)]
3. Курбанов У.А., Саидов И.С., Давлатов А.А., Джанобилова С.М., Холов Ш.И. Хирургическое лечение послеожоговых рубцовых деформаций женской груди // Вестник Авиценны. – 2018. – Т.20, №4. – С. 402-409. [Kurbanov U.A., Saidov I.S., Davlatov A.A., Dzhano bilova S.M., Kholov Sh.I. *Vestnik Avitsenny*. Bulletin of Avicenna. – 2018. – V.20, N4. – P. 402-409. (in Russian)]
4. Ходжамурадов Г.М., Давлатов А.А., Мирзоев М.Н. и др. Послеоперационная профилактика развития рубцов, посредством клеточных технологий, у лиц с последствиями ожогов // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2021. – Т.20, №2. – С. 125-129. [Khodzhamuradov G.M., Davlatov A.A., Mirzoyev M.N. i dr. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2021. – V.10, N2. – P. 125-129. (in Russian)]
5. Шаймонов А.Х., Ходжамурадов Г.М., Исмоилов М.М., Саидов М.С. Хирургическое лечение послеожоговых рубцов шеи и груди // Вестник Авиценны. – 2017. – Т.19, №3. – С. 369–372. [Shaymonov A.Kh., Khodzhamuradov G.M., Ismoilov M.M., Saidov M.S. *Vestnik Avitsenny*. Bulletin of Avicenna. – 2017. – V.19, N3. – P. 369-372. (in Russian)]
6. Bhatnagar A., Singh A. The postburn severe flexion contracture neck correction with split-thickness skin graft: Our experience // *Indian Journal of Burns*. – 2020. – V.28, N1. – P. 36.
7. Gao Y., Li H., Gu B., Xie F., Zhu H., Wang Z., Zan T. Postburn neck contracture: principles of reconstruction and a treatment algorithm // *Journal of Reconstructive Microsurgery*. – 2018. – V.34, N7. – P. 514–521.
8. Goverman J., He W., Martello G., Whalen A., Bitner E., Schulz J., Schneider J. The presence of scarring and associated morbidity in the burn model system national database // *Annals of plastic surgery*. – 2019. – V.82, N3S. – P. S162-S168.
9. Grishkevich V.M., Grishkevich M. Deficit of Postburn Scar Surface is Contracture Cause and Basis for Adequate Reconstructive Techniques Development and Choice // *Plastic and Reconstructive Surgery of Burns*. – 2018. – P. 15-32.

10. Karakol P., Bozkurt M. Recent strategic approach in postburn extremity scars and contractures // Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery. – 2021. – V.55, N3. – P. 153-161.
11. Maitani K., Tomita K., Taminato M., Kubo T. Effectiveness of Skin Graft in the Chest for Postburn Cervical Contractures // Plastic and Reconstructive Surgery–Global Open. – 2021. – V.9, N11. – P. 3929.
12. Malhotra A., Shah U. A., Chakraborty S. S. et al. Reconstruction of Postburn Mild Anterior Neck Contracture With a Free Thin Anterolateral Thigh Flap // Plastic and Aesthetic Nursing. – 2022. – V.42, N1. – P. 39-42.
13. Motamed S., Mokhtari-Esbuie F., Motaghedi B., Azooji S. Post burn contracture of lower face and neck, cervicomental reconstruction with triangular dermal fat flap: A new approach // Acta Medica Iranica. – 2021. – V.59, N5. – P. 285-289.
14. Oh S.J. Simultaneous two–layer harvesting of scalp split–thickness skin and dermal grafts for acute burns and postburn scar deformities // Archives of Plastic Surgery. – 2019. – V.46, N6. – P. 558.
15. Romansky R.K., Sharkov E.V., Komitski S.H. Unusual pattern of partial failure of preexpanded free parascapular flap for neck reconstruction // International Journal of Burns and Trauma. – 2018. – V.8, N5. – P. 114.
16. Song Y., Li Y., Xia C. et al. Use of Tissue Expansion and Serial Z-plasty for Release of Neck Postburn Scar Contracture // Journal of Burn Care & Research. – 2019. – V.40, N6. – P. 966-971.

Информация об авторе

Шаймонов Азиз Хусенович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения восстановительной хирургии Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан. E-mail: scorpio-as@list.ru

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616-006.6

3.1.6 Онкология, лучевая диагностика

DOI: 10.37903/vsgma.2022.4.17 EDN: VRHEXE

ЧАСТОТА СТЕНОЗА ПИЩЕВОДНО-ИНТЕСТИНАЛЬНОГО СОУСТЬЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДА ЕГО ФОРМИРОВАНИЯ ПРИ ГАСТРЭКТОМИИ

© Новиков Д.С., Соловьев В.И., Зуй В.С.

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

Цель. Провести анализ частоты развития стеноза пищеводно-интестинального анастомоза в зависимости от метода формирования соустья при гастрэктомии. Изучить методы лечения и их эффективность.

Методика. Тщательно изучена медицинская документация (истории болезни, амбулаторные карты, операционные журналы, журналы эндоскопического отделения). Для автоматизации статистических вычислений использовался табличный процессор Excel. Для качественных показателей вычислялись абсолютные и относительные частоты (n, %). Для количественных показателей вычислялись средние значения и соответствующие им стандартные ошибки.

Результаты. В изучаемую группу включены 211 пациентов, которым проводилось хирургическое оперативное вмешательство (гастрэктомия) по поводу рака желудка в ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер СООКД» в 2016-2020 гг. в возрасте от 39 до 75 лет, которые были разделены на 2 группы: в первой группе (n=114) гастрэктомия завершилась наложением анастомоза по Гиляровичу-Сигалу. Во второй группе (n=97) хирургическое вмешательство производилось с наложением анастомоза по Давыдову.

Анализ статистических данных показал, что подвержены раку желудка пациенты по половому признаку в равной степени. Средний возраст больных в первой группе составил 61,8±9,5 лет, во второй группе – 64,8±8,4 лет. Осложнения в виде стеноза пищеводно-желудочного соустья в первой группе пациентов составили 18,4% (n = 21), при этом мужчины имели это осложнение в 10,5% случаев (12 человек), а женщины в 7,9% случаев (9 человек). Во второй группе стеноз наблюдался у 8,2% (n = 8), при этом у мужчин частота патологии составила 5,2% (5 человек), а у женщин – 3,1% (3 человека). Таким образом при наложении анастомоза по Гиляровичу-Сигалу осложнение в виде стеноза пищеводно-желудочного соустья наблюдается в 2,2 раза чаще, чем при наложении анастомоза по Давыдову. В качестве консервативного лечения у 29 пациентов со стенозом пищеводно-интестинального анастомоза проводилось бужирование. Осложнения не отмечались.

Заключение. Ведущей мерой профилактики стеноза необходимо считать оптимальный выбор метода формирования анастомоза. Применение анастомоза по Давыдову позволит значительно снизить вероятность развития стеноза.

Ключевые слова: гастрэктомия, анастомоз, стеноз пищеводно-желудочного соустья

FREQUENCY OF ESOPHAGEAL-INTESTINAL STENOSIS DEPENDS ON THE METHOD OF ITS FORMATION DURING GASTRECTOMY

Novikov D.S., Soloviev V.I., Zuj V.S.

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

Objective. To analyze the frequency of the development of stenosis of the esophago-intestinal anastomosis depending on the method of fistula formation during gastrectomy. To study the methods of treatment and their effectiveness.

Methods. Medical documentation (medical histories, outpatient charts, operating logs, journals of the endoscopic department) has been thoroughly studied. An Excel spreadsheet processor was used to automate statistical calculations. Absolute and relative frequencies (n, %) were calculated for qualitative

indicators. N quantitative indicators, the average values and their corresponding standard errors were calculated.

Results. The study group included 211 patients who underwent surgical intervention (gastrectomy) for stomach cancer, in OGBUZ "Smolensk Regional Oncological Clinical Dispensary" in 2016-2020 at the age of 39 to 75 years, who were divided into 2 groups: in the first group (n = 114), gastrectomy ended with the imposition of anastomosis according to Gilyarovich-Segal. In the second group (n = 97), surgical intervention was performed with the imposition of a Davydov anastomosis.

Analysis of statistical data has shown equal susceptibility to stomach cancer by gender. The average age of patients in the first group was 61.8 ± 9.5 years, in the second group - 64.8 ± 8.4 years. Complications in the form of esophageal-gastric stenosis in the first group of patients amounted to 18.4% (n = 21), while men had this complication in 10.5% of cases (12 people), and women in 7.9% of cases (9 people). In the second group, stenosis was observed in 8.2% (n = 8), while in men the incidence of the pathology was 5.2% (5 people), and in women - 3.1% (3 people). Thus, when applying an anastomosis according to Gilyarovich-Segal, a complication in the form of esophageal-gastric stenosis is observed by 2.2 times more often than when applying an anastomosis according to Davydov. As a conservative treatment, augmentation was performed in 29 patients with esophageal-intestinal anastomosis stenosis. No complications were noted.

Conclusion. The optimal choice of the method of anastomosis formation should be considered the leading measure of stenosis prevention. The use of an anastomosis according to Davydov will significantly reduce the likelihood of developing stenosis.

Keywords: gastrectomy, anastomosis, esophageal-gastric stenosis

Введение

Во всем мире рак желудка (РЖ) остается одним из наиболее распространенных опухолевых процессов. Высокие показатели заболеваемости и смертности при этой патологии определяют ее чрезвычайно высокую клиническую и социальную значимость [6]. В структуре онкологической заболеваемости в мире РЖ занимает 5-е место, уступая только раку легких, молочной железы, толстой кишки и простаты (при исключении злокачественных новообразований кожи). В структуре онкологической смертности рак желудка находится на 3-м месте [4]. В 2019 г. в мире было выявлено 947 500 новых случаев рака желудка, а 643 200 пациентов умерли от данного заболевания [5].

В Российской Федерации (РФ) ежедневно диагностируют 107 новых случаев РЖ и регистрируют 90 летальных исходов от данной патологии в связи с тем, что 65% больных выявляют в III и IV стадиях заболевания. К сожалению, удельный вес IV стадии не имеет тенденции к снижению [4].

Гастрэктомия в настоящее время является стандартным объемом оперативного вмешательства при РЖ [1]. Осложнения после гастрэктомии разделяют на ранние и поздние. К ранним относят: легочные (13%), сердечные (6%), внутрибрюшной абсцесс (4%) и несостоятельность швов пищеводно-кишечного анастомоза (3%). К поздним относят стеноз пищеводно-интестинального анастомоза, который занимает ведущее место среди этих осложнений и наблюдается у 9-30% оперированных больных [1]. В последние годы отмечается тенденция роста частоты стенозов пищеводно-интестинальных анастомозов обусловлены увеличением числа операций, выполняемых с резекцией пищевода при применении сшивающих аппаратов [4].

В 2019 г. в Смоленской области было зарегистрировано 318 случаев рака желудка, среди них больные III-IV стадиями составили 60-75% [8]. Гастрэктомия при хирургическом лечении рака желудка в Смоленской области, как и в общем по РФ является ведущей операцией при данной патологии. При горизонтальном накладывании шва на стенку пищевода по методу Гиляровича-Сигала, авторы предложили погружать пищевод обвивным швом в стенку тонкой кишки.

В 80-х годах прошлого столетия академиком М.И. Давыдовым был модернизирован этот метод. Автор предложил инвагинационный кулисный анастомоз, что позволило значительно повысить качество жизни пациентов. Таким образом, объем удаляемого органа при раке желудка в обоих случаях является стандартным, лимфодиссекция выполняется в объеме D2, а наложение эзофагоинтестинального анастомоза отличается методологическими подходами.

Однако в хирургии злокачественных новообразований желудка стеноз остается значимым по частоте, тяжести и влиянию на конечный исход лечения поздним осложнением. Сигал М.З. с

соавторами констатировал тот факт, что частота стеноза пищеводно-интестинального соустья колеблется от 4,3 до 50,0%, а летальность в случае развития стеноза возрастает более чем в 5 раз [7]. В связи с вышеизложенным, представляется актуальным обобщение собственного клинического опыта применения пищеводно-интестинального анастомоза по Гиляровичу-Сигалу и по Давыдову.

Цель исследования – провести анализ частоты развития стеноза пищеводно-интестинального анастомоза в зависимости от метода формирования соустья при гастрэктомии. Изучить методы лечения и их эффективность.

Методика

Тщательно изучена медицинская документация (истории болезни, амбулаторные карты, операционные журналы, журналы эндоскопического отделения ОГБУЗ Смоленского областного онкологического клинического диспансера (СООКД)).

Тщательно изучена медицинская документация (истории болезни, амбулаторные карты, операционные журналы, журналы эндоскопического отделения). Для автоматизации статистических вычислений использовался табличный процессор Excel. Для качественных показателей вычислялись абсолютных и относительных частоты (n, %). Для количественных показателей вычислялись средние значения и соответствующие им стандартные ошибки.

Результаты исследования и их обсуждение

В исследование включены 211 пациентов, которым в ОГБУЗ «СООКД» в 2016-2020 гг. выполнена гастрэктомия по поводу РЖ. У всех больных проводилось интраоперационное исследование краев резекции на наличие опухолевых клеток, а анастомоз накладывался только в случае их отсутствия.

Таблица 1. Распределение больных раком желудка которым выполнена гастрэктомия по возрасту и полу

Пол \ Возраст (лет)	Мужчины		Женщины		Всего
	абсолютное число	относительное число	абсолютное число	относительное число	
39-49	7	6,9%	4	3,6%	14
50-59	20	19,8%	21	19,1%	41
60-69	32	31,7%	34	30,9%	66
70-79	41	40,6%	49	44,6%	90
Итого	101	100%	110	100%	211

Распределения больных РЖ по возрасту и полу показало (табл. 1), что наибольшее количество гастрэктомий было проведено у пациентов в возрасте 60-79 лет как у мужчин, так и у женщин. У мужчин этой возрастной группы гастрэктомии выполнены в 72,3% случаев, у женщин – 75,5%. Пик заболеваемости в изучаемой группе приходится на возраст 70-79 лет (у мужчин – 40,6%, у женщин – 44,6%). В группе пациентов в возрасте 39-49 лет у мужчин гастрэктомии производились в 2,75 раза чаще, чем у женщин (9,9% и 3,6%, соответственно). Таким образом, гастрэктомии в подавляющем большинстве случаев выполнялись у пациентов пожилого возраста, у которых отмечено в связи с возрастом большое количество сопутствующих заболеваний.

Наименее подвержены заболеванию женщины в возрасте 39-49 лет (3,6%). Анализ статистических данных показал, что оба пола подвержены раку желудка примерно в равной степени, при этом по данным РФ, наиболее подвержены раку желудка мужчины [3].

Все пациенты были разделены на 2 группы: в первой группе (n=114; 54,03%) оперативное вмешательство проводилось с наложением анастомоза по 5 варианту Гиляровича-Сигала, во второй группе (n=97; 45,97%) хирургическое вмешательство производилось с наложением анастомоза по Давыдову. Больные по данным группам распределены по распространенности опухолевого процесса и полу (табл. 2).

Таблица 2. Распределение больных РЖ, которым выполнена гастрэктомия, по полу и распространенности опухолевого процесса

Стадия выявления рака желудка	Количество больных			
	Мужчины		Женщины	
	абсолютное число	относительное число	абсолютное число	относительное число
I	12	11,9%	11	10%
II	21	20,8%	19	17,3%
III	38	37,6%	39	35,5%
IV	30	29,7%	41	37,3%
Итого	101	100%	110	100%

Анализ распределения больных РЖ по полу и степени распространенности опухоли показал, что наибольшее количество прооперированных пациентов находилось в III и IV стадиях как у мужчин, так и у женщин: у мужчин 67,3%, а у женщин 72,8%. Диагностика РЖ в I и II исследуемой группе оказалась низкой: у мужчин 32,7%, а у женщин 27,3%.

В ходе исследования изучена распространенность опухолевого процесса у больных, которым накладывался пищеводно-интестинальный анастомоз разными способами, что представлено в (табл. 3).

Таблица 3. Распределение больных РЖ по полу и виду наложения анастомоза

Стадия выявления рака желудка	Вид наложения анастомоза				Всего
	по Гиляровичу-Сигалу		по Давыдову		
	мужчины (абс./относ.)	женщины (абс./относ.)	мужчины (абс./относ.)	женщины (абс./относ.)	
I	11 (19%)	7 (12,5%)	5 (11,6%)	4 (7,4%)	27 (12,8%)
II	12 (20,7%)	11 (19,6%)	7 (16,3%)	10 (18,5%)	40 (19%)
III	20 (34,5%)	21 (37,5%)	18 (41,9%)	24 (44,4%)	83 (39,3%)
IV	15 (25,9%)	17 (30,4%)	13 (30,2%)	16 (29,6%)	61 (28,9%)
Итого	58 (100%)	56 (100%)	43 (100%)	54 (100%)	211 (100%)

Как мы видим из табл. 3, наибольшую долю прооперированных больных составляют пациенты с III-IV стадиями РЖ. Среди них анастомоз наложен по Гиляровичу-Сигалу у 60,3% мужчин и у 67,9% женщин. Анастомоз по Давыдову в этих стадиях наложен у 72,1% мужчин и у 74,1% женщин соответственно.

Из 211 прооперированных пациентов наименьшую долю занимают пациенты с I стадией (31,5%-19%). Среди них анастомоз наложен по Гиляровичу-Сигалу у 19% мужчин и 12,5% женщин, а анастомоз по Давыдову у 11,6% мужчин и у 7,4% женщин. Таким образом, анастомоз по Гиляровичу-Сигалу в I стадии РЖ в 1,6 раз накладывается чаще, чем по Давыдову, как у мужчин, так и у женщин. Гастрэктомии, которые были завершены наложением пищеводно-интестинального анастомоза по Гиляровичу-Сигалу, выполнялись чаще 54%, так как данная операция используется в ОГБУЗ «СООКД» с 1986 г., а операция по Давыдову с 2014 г., и сотрудники хирургического отделения №1 работающие в ОГБУЗ СООКД с 80-х годов прошлого столетия более адаптированы к операции по Гиляровичу-Сигала. Была изучена частота возникновения позднего осложнения в виде стеноза пищеводно-интестинального анастомоза, что представлено в (табл. 4).

Средний возраст пациентов в изучаемых группах был одинаков. Осложнения в виде стеноза пищеводно-желудочного соустья в первой группе пациентов составили 18,4% (n=21), при этом мужчины имели это осложнение в 10,5% случаев (12 человек), а женщины в 7,9% (9 человек). Во второй группе это осложнение наблюдалось у 8,2% (n=8), при этом у мужчин частота патологии составила 5,2% (5 человек), а у женщин – 3,1% (3 человека).

Таким образом, общее количество позднего послеоперационного осложнения при гастрэктомии в хирургическом отделении №1 ОГБУЗ СООКД отмечено в 29 случаях, что составляет 13,7% из 211

прооперированных больных. По данным литературы частота стеноза пищеводно-интестинального анастомоза колеблется от 4,3% до 50% в РФ. В результате при расчете показателей в каждой группе изучаемого контингента пациентов нами констатировано: 21 случай стеноза в I группе, что составило из 114 18,4%, и 8 во II группе из 97, составило 8,2%. При рассмотрении развития данного осложнения в каждой из групп отмечено, что при наложении анастомоза по Гиляровичу-Сигала стеноз пищеводно-интестинального анастомоза возникает в 2,2 раза чаще, чем при наложении анастомоза по Давыдову (данное соотношение у мужчин составило в 2,0 раза, а у женщин в 2,5 раза).

Таблица 4. Распределение по методу наложения анастомоза и частоте развития стеноза пищеводно-интестинального соустья у пациентов (M±m; n, %)

Показатели \ Группы больных	1 группа (n = 114)	2 группа (n = 97)	p
Средний возраст (лет)	61,8±9,5	64,8±8,4	0,05
Пол (м/ж), (n, %)	58/56 (50,9/49,1)	43/54 (44,3/55,7)	0,05
Осложнение в виде стеноза(n, %)	21 (18,4)	8 (8,2)	0,05
- в т.ч. у мужчин(n, %)	12 (10,5)	5 (5,2)	0,05
- в т.ч. у женщин(n, %)	9 (7,9)	3 (3,1)	0,05

Все перечисленные критерии оказались статистически достоверными. Из 29 человек, у которых отмечен стеноз пищеводно-интестинального анастомоза, в качестве консервативного вида лечения было проведено бужирование. Данная процедура выполнялась разное количество раз для достижения хорошей функции анастомоза. Из 29 больных за 1 процедуру в виде бужирования достичь этого результата удалось у 22. В 6 случаях данного результата добились только при повторном бужировании через 30 дней.

У 1 пациента данную процедуру необходимо было выполнять 3 раза с промежутком в 30 дней. Таким образом у всех 29 больных со стенозом пищеводно-интестинального соустья мы достигли хорошей функции анастомоза. Осложнений во всех случаях нами не отмечено. Для объективизации достигнутого результата всем пациентам через 2 недели после окончания выполнения бужирования было проведено рентгенологическое исследование анастомоза с жидким барием.

Выводы

1. По данным РФ около 65% больных выявляют в III и IV стадиях заболевания. В Смоленской области данный показатель составил 60-75%. Таким образом, проблема поздней выявляемости сохраняется как в целом по стране, так и по Смоленской области, в частности.
2. Так как выявляемость рака желудка на I стадии остается низкой, гастрэктомия остается «золотым стандартом» в хирургическом лечении больных с раком желудка. В ОГБУЗ «СООКД» гастрэктомия проводится по стандартной методике и объему удаления органа и лимфатических узлов, а анастомозы накладываются по 2 разным методикам: Гиляровичу-Сигала и Давыдову. Наложение анастомоза по Гиляровичу-Сигала используется в хирургическое отделение №1 с 1986 г., а по Давыдову с 2014 г. При этом осложнение в виде стеноза развивается после наложения анастомоза по Гиляровичу-Сигала в 2,2 раза чаще, чем по Давыдову.
3. Исследование, проводимое в 2 группах, одинаковых по полу и возрасту, но различающихся по методам наложения анастомоза, показало, что использование методики по Давыдову позволило снизить частоту поздних послеоперационных осложнений, в частности, развития стеноза пищеводно-интестинального соустья. Используемое бужирование является основным методом консервативного лечения стеноза пищеводно-интестинального соустья.

Литература (references)

1. Бурмистров М.В., Сигал Е.И., Бебезов С.И., Еникеев Р.Ф., Шарапов Т.Л., Сигал Р.Е., Федоров В.И., Хазиев Р.А. Совершенствование способов профилактики несостоятельности пищеводно-желудочного анастомоза. VI Международный конгресс «Актуальные направления современной кардиоторакальной хирургии» (9-11 июня 2016 г.): тезисы докладов. СПб. 2016; С. 198-199. [Burmistrov M.V., Sigal E.I., Bebezov S.I., Enikeev R.F., Sharapov T.L., Sigal R.E., Fedorov V.I., Haziev R.A. VI Mezhdunarodnyj kongress «Aktual'nye napravleniya sovremennoj kardiotorakal'noj hirurgii» (9-11 iyunya 2016 g.): tezisy dokladov. SPb. 2016; P. 198-199. (in Russian)]
2. Жерлов Г.К., Зыков Д.В., Баранов А.И. Арефлюксные анастомозы в хирургии рака желудка. – Томск, 2016. – С. 55-97. [Zherlov G.K., Zy`kov D.V., Baranov A.I. Areflyuksny`e anastomozy` v xirurgii raka zheludka. – Tomsk, 2016. – P. 55-97. (in Russian)]
3. Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при раке желудка // Минимальные клинические рекомендации Европейского об-ва мед. онкол. (ESMO). – 2016. – С. 82-86. [Klinicheskie rekomendacii ESMO po diagnostike, lecheniyu i nablyudeniyu pri rake zheludka // Minimal`ny`e klinicheskie rekomendacii Evropejskogo ob-va med. onkol. (ESMO). – 2016. – P. 82-86. (in Russian)]
4. Мерабишвили В. Н. Выживаемость онкологических больных. Вып. 2. Ч. I / под ред. проф. Ю. А. Щербука. – СПб., 2018. – С. 332 [Merabishvili V. N. Vy`zhivaemost` onkologicheskix bol`ny`x. Vy`p. 2. Ch. I / pod red. prof. Yu. A. Shherbuka. – SPb., 2018. – P. 332. (in Russian)]
5. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка // Злокачественные опухоли: практ. рекомендации. – 2017. – Т.7. – С. 248-260 [Prakticheskie rekomendacii po lekarstvennomu lecheniyu rakazheludka // Zlokachestvenny`e opuxoli: prakt. rekomendacii. – 2017. – T. 7. – P. 248-260. (in Russian)]
6. Репин В.Н., Гудков О.С., Репин М.В. Гастрэктомия с созданием тонкокишечного резервуара // Хирургия. – 2016. – №1. – С. 35-36 [Repin V.N., Gudkov O.S., Repin M.V. Gastre`ktomiya s sozdaniem tonkokishechnogo rezervuara // Xirurgiya. – 2016. – №1. – P. 35-36. (in Russian)]
7. Сигал М.З., Ахметзянов Ф.Ш. Гастрэктомия и резекция желудка по поводу рака. – Казань, 2018. – С. 360 [Sigal M.Z., Axmetzyanov F.Sh. Gastre`ktomiya i rezekciya zheludka po povodu raka. – Kazan`, 2018. – P. 360. (in Russian)]
8. Черноусов А.Ф., Поликарпов С.А., Черноусов Ф.А. Хирургия рака желудка. – М., 2014. – С. 316 [Chernousov A.F., Polikarpov S.A., Chernousov F.A. Xirurgiya raka zheludka. – M., 2014. – P. 316. (in Russian)]
9. Черноусов Ф.А., Гучаков Р.В. Методики реконструкции и способы формирования анастомозов после гастрэктомии при раке желудка // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – №1. – С. 58-61. [Chernousov F.A., Guchakov R.V. Metodiki rekonstrukcii i sposoby` formirovaniya anastomozov posle gastre`ktomii pri rake zheludka // Xirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. – 2018. – N1. – P. 58-61. (in Russian)]

Информация об авторах

Новиков Денис Сергеевич – ординатор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: novikovd3nisik@yandex.ru

Соловьев Владимир Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: solovyev-nk@list.ru

Зуй Владимир Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: zuy67@mail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616-006.04

3.1.6 Онкология, лучевая диагностика

DOI: 10.37903/vsgma.2022.4.18 EDN: WFKYBE

ЭКОНОМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЭТАПА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ В СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ© **Иванова А.И., Соловьев В.И., Зуй В.С.***Смоленский государственный медицинский университет. Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Изучить экономический ущерб от колоректального рака в Смоленской области в 2019-2020 гг.

Методика. Нами были тщательно изучены 537 историй болезни пациентов хирургического отделения ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер» (СООКД). В работе использовались сведения официальной учётно-отчетной медицинской документации Смоленской области, имеющиеся в ОГБУЗ СООКД. Пациенты разделены на группы в зависимости от возраста, пола, стадии процесса и были сопоставимы по этим критериям. Статистическую обработку результатов проводили с помощью табличного процессора Excel.

Результаты. В 2019-2020 гг. экономический урон от колоректального рака (КРР) при двухэтапной операции (обструктивная резекция, закрытие колостомы) составил 14 878337 руб. (23 810195 руб. – 8 931858 руб.), при этом от трехэтапной операции (обструктивная резекция, наложение колостомы, закрытие колостомы) – 42 248414 руб. (51 180272 руб. - 8 931858 руб.). Разница по сумме затрат объясняется проведением оперативных вмешательств большому количеству больных с осложненным КРР.

Заключение. Выявлена необходимость диагностирования злокачественных новообразований (ЗНО) толстой и прямой кишки на ранних стадиях, что позволит снизить экономические затраты на лечение в 6,4 раза. Приведенные данные определяют необходимость инвестирования в профилактику, раннюю диагностику и лечение онкологических заболеваний. Такие инвестиции могут обеспечить значимый экономический эффект в долгосрочном периоде, способствующий экономическому росту.

Ключевые слова: колоректальный рак, экономический ущерб, ранняя диагностика

ECONOMIC EFFECT OF THE SURGICAL STAGE OF TREATMENT OF PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER IN THE SMOLENSK REGION

Ivanova A.I., Soloviev V.I., Zuy V.S.

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

Objective. To study the economic damage from colorectal cancer in the Smolensk region in 2019-2020.

Methods. We have thoroughly studied 537 case histories of patients of the surgical department of the Smolensk Regional Oncological Clinical Dispensary. The work used information from the official accounting and reporting medical documentation of the Smolensk region, available in the OGBUZ SOOKD. The patients were divided into groups depending on age, gender, stage of the process and were comparable according to these criteria. Statistical processing of the results was carried out using an Excel spreadsheet processor.

Results. In 2019-2020, the economic damage from colorectal cancer (CRC) during a two-stage operation (obstructive resection, colostomy closure) amounted to 14878337 rubles (23810195 rubles - 8931858 rubles), while from a three-stage operation (obstructive resection, colostomy, colostomy closure) - 42248414 rubles – (51180272 rubles - 8931858 rubles). The difference in the amount of costs is explained by the conduct of surgical interventions to a large number of patients with complicated CRC.

Conclusion. The necessity of diagnosing malignant neoplasms of the colon and rectum in the early stages has been revealed, which will reduce the economic costs of treatment by 6.4 times. These data determine

the need to invest in the prevention, early diagnosis and treatment of oncological diseases. Such investments can provide a significant economic effect in the long term, contributing to economic growth.

Keywords: colorectal cancer, economic damage, early diagnosis

Введение

В настоящее время термин «колоректальный рак» ассоциируют со злокачественными новообразованиями прямой и ободочной кишки [5], которые являются одной из самых распространенных опухолей в мире как в развитых, так и развивающихся странах [6], имея тенденцию к постоянному росту. В общей структуре заболеваемости ЗНО в мире эта патология занимает третье место, после опухолей кожи и лёгких. Ежегодно регистрируется более 1,36 миллионов новых случаев КРР, заболеваемость при этом составляет 471 на 100 тыс. населения, а смертность – 28,2 на 100 тыс. населения. Наиболее часто КРР встречается в Северной Америке, Австралии, Новой Зеландии и в некоторых странах Европы, а самые низкие показатели – в Африке и Центральной и Южной Азии [7]. В России в 2019-2020 гг. КРР, как и в мире, прочно занимал 3-ю позицию (275,7 на 100000 населения) [1]. С 2009 по 2020 гг. частота встречаемости опухолей этой локализации возросла в 1,5 раза, одногодичная летальность достигла 25%. Причиной такой негативной ситуации является выявление КРР на поздних стадиях – III-IV (45-50%), в связи с чем 5 лет переживают только 1/3 пациентов [2].

В Смоленской области показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями толстой кишки составляет 145,7 на 100 тыс. населения. Одногодичная летальность, как и в среднем по России, составляет 25%, так и показатель диагностики в запущенных стадиях – 45-50 % [2].

Экономическое бремя затрат на лечение колоректального рака в Европе в 2015 г. составило 19,1 млрд. евро (€). Общие расходы, не связанные с медицинским обслуживанием, в размере €11,6 млрд. (60,6% от общих затрат) были связаны со снижением числа работников из-за инвалидности (€6,3 млрд. – 33,0%), преждевременной смертью (€3,0 млрд. – 15,9%) и затрат, связанных с уходом за больным дома (€2,2 млрд. – 11,6%). Прямые затраты на медицинское обслуживание в размере €6 млрд. (39,4%) состояли из оплаты на первичную помощь (€0,7 млрд. – 9,3%), амбулаторное лечение (€1,3 млрд. – 17,7%), стационарное лечение (€3,3 млрд. – 43,4%), системную полихимиотерапию (€1,9 млрд. – 25,6%), неотложную помощь (€0,3 млрд. – 3,9%) [3]. Средние суммы на диагностику и лечение пациентов колоректальным раком были неодинаковыми в разных странах и варьировались от €259 до €36 295. В целом затраты стационаров составили 43,4% от общих расходов на медицинскую помощь. Следует отметить, что в период с 2009 по 2015 год расходы на препараты при лечении КРР в странах ЕС выросли на 213,7% [4].

Ежегодно Россия теряет из-за преждевременной смертности от ЗНО всех локализаций 8,1 млрд. долл. В связи с эффективными мерами, применяемыми государством, к 2030 г. этот показатель снизится и составит 7,5 млрд. долл. (0,14% от ВВП). Наибольшие прямые затраты системы здравоохранения были ассоциированы с колоректальным раком (52 млрд. руб.) и раком легких (50 млрд. руб.) [8]. Учитывая приведенные данные, становится понятным, что необходимо регулярно изучать экономическую составляющую диагностики и лечения КРР с целью улучшения его результатов.

Цель исследования – изучить экономический убыток от колоректального рака в Смоленской области за период с 2019 по 2020 гг.

Методика

Нами были тщательно изучены данные территориального канцеррегистра Смоленской области, официальная учетно-отчетная медицинская документация ОГБУЗ «СООКД» за временной интервал с 1 января 2019 г. по 31 декабря 2020 г. (операционные журналы, истории болезни и амбулаторные карты) пациентов КРР, подвергшихся лечению. Статистическую обработку результатов проводили с помощью табличного процессора Excel.

Результаты исследования и их обсуждение

В Смоленской области в 2019-2020 гг. зарегистрировано 537 случаев КРР. Среди общего количества пациентов женщины составляли 59,4% (319), мужчины – 49,6% (218), гендерной разницы по данному показателю не установлено, женщин было больше всего на 10%. При анализе

данных таблицы установлено, что превалировал возрастной интервал от 60 до 70 лет (средний возраст 65,7). Из общего количества больных КРР в 2020 г. диагностировано на 14,4% случаев меньше, чем в 2019 г. (230 и 307). В возрастном интервале от 29 до 49 лет, а также у лиц старше 90 лет встречаются единичные случаи ЗНО. Таким образом, основной контингент лиц с данной патологией – трудоспособное население.

Таблица 1. Распределение больных колоректальным раком по полу и возрасту

Возраст	Мужчины				Женщины			
	2019 год		2020 год		2019 год		2020 год	
	А.ч	%	А.ч	%	А.ч	%	А.ч	%
29-39 лет	1	0,8	0	0	2	1,1	1	0,7
40-49 лет	4	3,2	3	3,2	9	5	7	5,1
50-59 лет	11	8,7	16	17,4	18	9,9	16	11,6
60-69 лет	48	38,1	39	42,4	66	36,5	55	39,9
70-79 лет	46	36,5	27	29,4	57	31,5	30	21,7
80-89 лет	14	11,1	6	6,5	24	13,3	28	20,3
90-99 лет	2	1,6	1	1,1	5	2,8	1	0,7
Всего	126	100	92	100	181	100	138	100
Итого	537							

Анализ данных таблицы показал, что наиболее частой локализацией опухоли была сигмовидная кишка – 277(51,6%), второе место – поперечный отдел ободочной кишки – 67 (12,5%), третье место – слепая кишка 63(11,7%). Достоверные различия установлены между локализацией опухоли в сигмовидной и прямой кишке. Это объясняется физиологическими особенностями формирования каловых масс. При поступлении химуса из подвздошной кишки в слепую, который имеет жидкую консистенцию и большую скорость продвижения, чем в терминальных отделах, что приводит к длительному воздействию токсинов негативно влияющих на слизистую, вызывая хронические заболевания.

Таблица 2. Распределение больных колоректальным раком по локализации опухоли

Локализация	2019 год		2020 год	
	А.ч	%	А.ч	%
Сигмовидная кишка	152	49,5	125	54,3
Поперечный отдел ободочной кишки	42	13,7	25	10,8
Слепая кишка	42	13,7	21	9,1
Восходящий отдел ободочной кишки	28	9,1	22	9,7
Селезёночный изгиб ободочной кишки	12	3,9	19	8,3
Печёночный изгиб ободочной кишки	19	6,2	8	3,5
Нисходящий отдел ободочной кишки	9	2,9	7	3
Червеобразный отросток	3	1	3	1,3
Всего	307	100	230	100
Итого	537			

Таблица 3. Распределение больных колоректальным раком по степени распространенности

Стадия	2019 год		2020 год	
	А.ч	%	А.ч	%
I стадия	31	10	47	20,4
II стадия	107	35	74	32,2
III стадия	71	23,1	40	17,4
IV стадия	98	31,9	69	30
Всего	307	100	230	100
Итого	537			

В 2019 г. В Смоленской области КРР диагностирован у 169 (55%) больных в III-IV стадии, тогда как в 2020 г. ситуация изменилась: пациентов с III-IV стадией было 109 (47,4%). Такая распространенность опухолевого процесса приводит к большим экономическим потерям, так как требует многоэтапности хирургической помощи и привлечения, комбинированного или комплексного лечения.

Таблица 4. Распределение больных колоректальным раком по характеру проведенного лечения

Операция	Стадия							
	I стадия		II стадия		III стадия		IV стадия	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Одноэтапная операция	68	12,7	10	1,9	0	0	0	0
Двухэтапная операция	6	1,1	175	32,6	0	0	0	0
Трехэтапная операция	0	0	0	0	187	34,8	21	3,9
Всего	74	13,8	185	34,5	187	34,8	21	3,9
Итого	467							

При анализе данных таблицы, мы пришли к выводу, что одноэтапные операции преобладали при лечении больных с I-II стадией, тогда как многоэтапные операции применялись при лечении больных с распространенными стадиями КРР. Лечение имело большой экономический урон, который нами изучен. Стоимость обструктивной резекции в изучаемые года в Смоленской области по данным фонда обязательного медицинского страхования (ФОМС) составляет – 114511.50 руб., колостомы – 65774.02 руб., реконструктивной операции – 65774,02 руб. По нашим данным одноэтапной операции подверглись пациенты с I стадией КРР – 68 (12,7%), что составило 7 786748 руб. и II стадией – 10 (1,9%), что составило 1 145110 руб.; двухэтапные операции преимущественно выполнялись у лиц со II стадией – 175 (32,6%), что составило 23 020 900 руб., I стадией – 6 (1,1%), что составило 789 288 руб. и трехэтапные операции – у пациентов с III-IV стадией – 208 (38,8%), что составило 51 180272 руб. Экономический урон при двухэтапной операции составил 14 878 337 руб. (23 810 195 руб. - 8 931 858 руб.), при этом от трехэтапной операции – 42 248 414 руб. (51 180 272 руб. - 8 931 858 руб.). Суммируя возможный экономический эффект, который составил 57 126 751 руб. если бы всем была проведена одноэтапная операция. При этом 70 (1,3%) пациентов – 4 604 180 руб. с III-IV стадией была наложена колостома в связи с распространенностью онкологического процесса, пожилым возрастом пациентов, а также наличие тяжелых сопутствующих заболеваний.

Выводы

1. Колоректальный рак в России и Смоленской области занимает 3-ю позицию (257,7 на 100000 населения и 147,7 на 100000 соответственно) в структуре заболеваемости ЗНО. Одногодичная летальность при этой локализации составляет 25%, и напрямую связана с показателями диагностики в запущенных стадиях (45-50%). Средний возраст больных составил 65,7 лет. Чаще болели женщины – 59,4%.
2. Опухоли сигмовидной кишки занимали лидирующее место среди других локализаций КРР – 277 (51,6%), поперечный отдел ободочной кишки – 67 (12,5%), слепая кишка 63 (11,7%).
3. Не смотря на усилия для ранней диагностики (проведение интенсивной санпросвет работы, увеличение охвата населения скринингом – анализ кала на скрытую кровь), ЗНО толстой и прямой кишки в 2019 г. в III-IV стадии выявлены у 169 (55%) пациентов. В 2020 году наметилась тенденция к улучшению диагностики: больных с III-IV стадией данной локализации взято на учет уже в 47,4% (109).
4. Диагностика злокачественных новообразований толстой и прямой кишки на ранних стадиях позволит снизить экономические затраты на лечение больных в 6,4 раза. Приведенные данные определяют необходимость инвестирования в профилактику и лечение онкологических заболеваний. Такие инвестиции могут обеспечить значимый экономический эффект в долгосрочном периоде.

Литература (references)

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2020. – С. 74-81. [Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniju Rossii v 2020 godu. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2020. – Р. 74-81. (in Russian)]
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2020. – С. 66-69. [Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennye novoobrazovanija v Rossii v 2020 godu (zabolevaemost' i smertnost'). – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2020. – Р. 66-69 (in Russian)]
3. Каприн А.Д. Ассоциация поведенческих факторов риска с развитием злокачественных новообразований. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2021. – Т.24, №2. – С. 175-178. [Kaprin A.D. Association of behavioral risk factors with the development of malignant neoplasms. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2021. – V.24, N2 – P. 175-178. (in Russian)]
4. Федоров В.Э. Эпидемиологические аспекты колоректального рака./ В.Э. Федоров, К.А. Полежакин // Медицинский альманах ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского. – 2018. – Т.2 – С. 145-147. [Fedorov V.Je. Jepidemiologicheskie aspekty kolorektal'nogo raka./ V.Je. Fedorov, K.A. Podeljakin // Medicinskij al'manah FGBOU VO Saratovskij gosudarstvennyj medicinskij universitet im. V.I. Razumovskogo. – 2018. – V.2 – P. 145-147. (in Russian)]
5. Vujanda L. et al Malignant colorectal polyps //World Journal of gastroenterology: WJG. – 2010. – V.16, N25. – P. 310-311.
6. Ferlay J. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // International journal of cancer. – 2015. – V.36, N5. – P. 359-386.
7. Hagggar F. A., Boushey R. P. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors //Clinics in colon and rectal surgery. – 2009. – V.22, N4. – P. 191-197.
8. <https://medvestnik.ru/content/news/Eksperty-ocenivaut-ekonomicheskie-poteri-Rossii-ot-raka-v-20-mlrd-dollarov.html>

Информация об авторах

Иванова Анна Ивановна – ординатор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: aivanova07@mail.ru

Соловьев Владимир Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: solovyev-nk@list.ru

Зуй Владимир Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: zuy67@mail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.36

3.1.6 Онкология, лучевая диагностика

DOI: 10.37903/vsgma.2022.4.19 EDN: WKGBKG

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
© Яшин С.С., Федорина Т.А., Меликджанян М.В., Сердобольская Ю.В.,
Захардяев Ю.В., Душкин А.А.*Самарский государственный медицинский университет, Россия, 443079, Самара, ул. Чапаевская, 89**Резюме*

Цель. Изучить причины возникновения и факторы канцерогенеза, приводящие к развитию гепатоцеллюлярного рака. Ознакомиться с механизмами его возникновения. Проанализировать диагностические возможности данной патологии, существующие на сегодняшний день. Рассмотреть варианты лечения гепатоцеллюлярной карциномы, используемые в практической медицине на данный момент.

Методика. В статье использовались публикации из научной электронной библиотеки «КиберЛенинка», учебные и методические пособия в печатном виде за 2018-2019 гг. Результаты патологоанатомического и микроскопического исследования препаратов.

Результаты. В результате исследования, проводимого преимущественно на основе данных, полученных из источников отечественных авторов, можно сделать вывод, что гепатоцеллюлярная карцинома представляет большой научный интерес для исследования, что в перспективе может открыть новые, более совершенные диагностические и лечебные возможности.

Заключение. Гепатоцеллюлярная карцинома является одной из ведущих патологий печени, занимающей 4 место среди причин онкологической смертности. Изучение данной патологии актуально, так как ведется разработка наиболее эффективных и безопасных методов лечения, одним из которых, является метод иммунотерапии. Сочетание иммунотерапии с резекцией печени дает регресс опухоли в четверти случаев.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, гепатоцеллюлярная карцинома, печеночно-клеточный рак

HEPATOCELLULAR CARCINOMA: REVIEW AND CLINICAL CASE

Yashin S.S., Fedorina T.A., Melikdzhanyan M.V., Serdobolskaya Yu.V., Zakhardyaev Yu.V.,
Dushkin A.A.*Samara State Medical University, 89, Chapayevskaya St., 443079, Samara, Russia**Abstract*

Objective. To study the causes and factors of carcinogenesis leading to the development of hepatocellular cancer. To study the mechanisms of its occurrence. To analyze the diagnostic possibilities of this pathology that exist today. To consider the treatment options for hepatocellular carcinoma currently used in practical medicine.

Methods. This article used publications from the scientific electronic library "CyberLeninka", educational and methodological manuals printed for 2018-2019 and the results of pathoanatomical and microscopic examination of preparations.

Results. As a result of the study, conducted mainly on the basis of data obtained from sources of domestic authors, it can be concluded that hepatocellular carcinoma is of great scientific interest for research, which in the future may open up new, more advanced diagnostic and therapeutic possibilities

Conclusions. Hepatocellular carcinoma is one of the leading pathologies of the liver, ranking 4th among the causes of cancer mortality. The study of this pathology is relevant, as the most effective and safe methods of treatment are being developed, one of which is the method of immunotherapy. The combination of immunotherapy with liver resection gives tumor regression in a quarter of cases.

Keywords: hepatocellular cancer, hepatocellular carcinoma, liver cancer

Введение

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) или печеночно-клеточный рак – самая частая первичная злокачественная опухоль печени. По данным различных авторов, более 85% опухолевой патологии печени составляет данное заболевание. Гепатоцеллюлярная карцинома имеет крайне агрессивное течение, характеризуется, прежде всего, неблагоприятным прогнозом [1]. Чаще всего развивается у пациентов с циррозом печени, вызванным вирусами гепатитов В и С, хроническим злоупотреблением алкоголем и неалкогольной жировой болезнью печени [2].

Гепатоцеллюлярная карцинома – наиболее распространенная злокачественная опухоль печени. В мире ежегодно выявляется 841 тыс. новых случаев. Она занимает 6-е место по распространенности (в российской популяции – около 4% в общей структуре злокачественных новообразований) и 4-е место – среди причин онкологической смертности, на нее приходится каждая 12-я смерть. Пятилетняя выживаемость при локализованных стадиях составляет 31%, при локорегионарном распространении – не более 11%, а при наличии отдаленных метастазов – не превышает 3%.

Заболеваемость существенно выше в странах Азии (609,6 на 100 тыс. населения) и Центральной Африки (64,8), где отмечается значимая корреляция с заболеваемостью хроническим гепатитом В. В Европе данный показатель соответствует 82,5; в Северной Америке – 41,9; в Южной Америке – 24,2; в Центральной Америке – 11,2; Австралии/Новой Зеландии – 2,9 на 100 тыс. населения [3].

В настоящее время актуальна классификация BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer, Барселонская классификация), согласно которой выделяют 4 стадии гепатоцеллюлярного рака: А – ранняя, В – промежуточная, С – «запущенная», D – терминальная. Принцип определения стадий основан на подсчете числа опухолевых узлов, их размеров, сопутствующих заболеваний, давления в воротной вене. Классификация BCLC признана эффективной и используется Европейской ассоциацией по изучению печени (EASL) и Американской ассоциацией по изучению болезней печени (AASLD) [4].

Цель исследования – изучить причины возникновения и факторы канцерогенеза, приводящие к развитию гепатоцеллюлярного рака. Ознакомиться с механизмами его возникновения. Проанализировать диагностические возможности данной патологии, существующие на сегодняшний день. Рассмотреть варианты лечения гепатоцеллюлярной карциномы, используемые в практической медицине на данный момент.

Этиология и патогенез

Ведущими этиологическими факторами развития ГЦК являются хронические гепатотропные вирусные инфекции, 75-80% случаев носит «вирусный характер», причем 50-55% приходится на долю гепатита В, 25-30% – на долю гепатита С. Наиболее частым осложнением и причиной смерти является циррозом печени в исходе хронического гепатита С.

Факторы развития: хронические гепатотропные инфекции, вирус гепатита В, вирус гепатита С, иммунодефицитные состояния, врожденные заболевания печени, наследственный гемохроматоз, дефицит альфа-1-антитрипсина, тирозинемия, афлатоксикоз, цирроз печени любой этиологии. При инфицировании вирусом гепатита В происходят дезорганизация и перестройка ДНК гепатоцитов, лежащих в основе развития опухоли. Развитие ГЦК при вирусе гепатита С происходит вследствие воспалительно-регенеративно-диспластических процессов на фоне цирротической трансформации печени (не менее чем в 97% случаев). При вирусе гепатита В опухоль может возникать не только на фоне цирроза (75% случаев), но и у больных хроническим гепатитом В и даже при «неактивном носительстве».

При коинфекции вирусов гепатита В и С риск развития ГЦК значительно возрастает. В последние годы формирование ГЦК при алкогольном циррозе печени большинство авторов связывает с высокой частотой инфицирования вирусом гепатита В и вирусом гепатита С. Гепатоцеллюлярный рак чаще поражает женщин. ГЦК выявляется и у детей, причем в большинстве случаев имеет место инфицирование гепатитом В или такой болезни обмена, как тирозинемия [5].

В патогенезе развития рака печени особая роль принадлежит хроническому повреждению печени, вызванного вирусной инфекцией. В 1946 г. выдающийся советский вирусолог Л.А. Зильбер предложил вирусогенетическую теорию происхождения злокачественных опухолей, согласно которой вирус, проникнув в клетку хозяина, оказывает на нее трансформирующее действие, превращая ее из нормальной в опухолевую. Наиболее частой причиной развития гепатоцеллюлярной карциномы являются вирусы гепатитов В и С. Ежегодно до 1 млн человек

умирают от цирроза и ГЦК, развившихся на фоне хронического гепатита В или С. Так, хроническая активная НВV-инфекция с высокой вирусной нагрузкой, НВeAg-положительный хронический гепатит длительно поддерживают воспаление в печени, тем самым усиливают фиброгенез. Результаты более 10 проспективных когортных исследований показали, что хроническая инфекция вируса гепатита В (ВГВ) с серопозитивностью по НВsAg (поверхностному антигену ВГВ) в 100 раз и более повышает риск развития ГЦК. В исследованиях методом «случай-контроль» также выявлена связь между серологическими показателями инфицированности ВГВ и относительным риском развития ГЦК, который колебался в пределах 5-30. Следует отметить, что ДНК ВГВ обнаруживали в опухолевых клетках практически у всех НВsAg-положительных больных ГЦК, а также у 10-20% лиц с серонегативным ответом на наличие ВГВ. Получены данные, что процесс канцерогенеза в печени протекает даже в течение длительного латентного периода. В редких случаях (10-20%) ГЦК формируется без ЦП, что позволяет предположить непосредственное вовлечение ВГС в канцерогенез. Причинная связь между инфицированностью вирусом гепатита С и раком печени была подтверждена выявлением в опухолевых клетках РНК ВГС методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). В настоящее время имеются данные, что даже полное излечение от гепатита С значительно снижает, но полностью не исключает риск развития ГЦК. В России гепатиты В и С включены в перечень социально значимых заболеваний, представляющих опасность для окружающих. Помимо вирусных факторов, факторы риска хозяина играют существенную роль в прогрессировании болезни при хронической инфекции. Группу риска быстрого развития продвинутых стадий хронического поражения печени составляют мужчины, инфицированные в старшем возрасте; лица, употребляющие алкоголь, имеющие сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, инсулинорезистентность, гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова, дефицит α 1-антитрипсина [6].

Клиническая картина, диагностика, лечение

Клинические проявления при ГЦК зависят от локализации, размеров опухоли, а также от предшествующего ей патологического процесса. Симптоматика неспецифична. Чаще всего больные предъявляют жалобы на тяжесть и слабые боли в области правого подреберья, снижение аппетита, массы тела. Т.к. ГЦК развивается на фоне цирроза печени, являющимся исходом вирусных гепатитов, то симптоматика цирроза является ведущей: асцит, гипоальбуминемия, субиктеричность кожных покровов и склер, энцефалопатия. Реже наблюдается нарушения обмена половых гормонов: гинекомастия, атрофия яичек, импотенция. У ряда больных наблюдаются кожные проявления: поздняя порфирия кожи, дерматомиозит, эксфолиативная пузырчатка [7].

В диагностике ГЦК важное место занимают методы лучевой и ультразвуковой диагностики. УЗИ на данный момент является первым скрининговым мероприятием, проводимым при подозрении на опухолевый процесс в печени. Несравненное преимущество данного метода заключается в его доступности, но в «в-режиме» возможно увидеть лишь изменения в паренхиме и не возможно дифференцировать новообразование по степени злокачественности, в следствие разнородной эхогенной картины. Эхография в «В-режиме» с доплерографией позволяет отследить ангиоархитектонику и состояние гемодинамики периопухолевого пространства, что позволяет уточнить характер патологического процесса. Однако, чувствительность УЗИ в диагностике ГЦК остается достаточно низкой, стоит отдать предпочтение динамическим методикам МСКТ и МРТ [8]. Выполнение МСКТ и МРТ с внутривенным болюсным контрастированием и грамотная интерпретация изображений позволяет добиться высокого качества рентгенологической диагностики ГЦК, однако, имеет определённые ограничения в плане дифференциальной диагностики. ПЭТ-КТ следует проводить не только пациентам с верифицированным онкологическим заболеванием, но и пациентам с целью дифференциальной диагностики образований печени, что может найти применение в планировании лечения и прогнозировании течения заболевания. Самым же точным методом дифференциальной диагностики ГЦК является чрескожная биопсия печени, позволяющая достоверно установить гистологический тип опухоли [9].

Ключом к уменьшению смертности от ГЦК остается активный поиск заболевания на ранней стадии через широкое внедрение программ скрининга в основных группах риска. Только так можно существенно увеличить долю пациентов – кандидатов на радикальное хирургическое лечение. Значительное расширение спектра эффективных терапевтических вариантов, появление нескольких линий терапии ГЦК значимо улучшило отдаленные результаты. По данным последних исследований, ожидаемая продолжительность жизни больных, получивших 2 и более линии лечения, уже превышает 2 года, порядка 10% пациентов переживают 5 лет. Наибольшие надежды возлагают на иммунотерапию. Достаточно большая частота и продолжительность объективных

эффектов анти-PD1 препаратов у «предлеченных» пациентов требует дополнительных исследований по поиску предикторов эффективности. ГЦК – гетерогенное по молекулярно-биологическим характеристикам заболевание, при котором сложно представить существование универсально эффективного лекарства. Комбинация иммунотерапии (атезолизумаб) и антиангиогенного (бевацизумаб) препарата в 1-й линии терапии ГЦК впервые значимо превзошла сорафениб по ключевым параметрам эффективности-выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости, частоте объективных ответов и, что не менее важно, по лучшей переносимости. Главным направлением клинических исследований ГЦК является поиск наиболее активной комбинации иммунотерапии с мультикиназными и (или) ангиогенными ингибиторами, оптимальной последовательности лечения распространенного ГЦК и активное изучение эффективности сочетаний локорегионарного и лекарственного лечения. Сравнительные исследования влияния иммунотерапии на эффективность хирургического лечения и химиоэмболизации только начались, и в течение 3-4 лет мы получим объективные данные и для ранней, и для промежуточной стадии BCLC. Первые исследования предоперационной комбинированной иммунотерапии в сочетании с резекцией печени уже показали возможность достижения полной патоморфологической регрессии опухоли у 25% пациентов. При подтверждении положительного влияния периперационной иммунотерапии на исходы хирургического и рентгенэндоваскулярного вмешательства открываются новые перспективы в улучшении отдаленных результатов лечения ГЦК [9].

Описание клинического случая

Пациентка Г., 75 лет, поступила в тяжелом состоянии с жалобами на одышку, боль в грудной клетке слева, боль и тяжесть в животе. Сознание спутанное. В ходе проведенного обследования был заподозрен цирроз печени, выполнено УЗИ печени: визуализированы множественные узловые образования в обеих долях печени смешанной экзогенности, неровными контурами размером от 10 до 40 мм. Воротная вена расширена, ангиоархитектоника нарушена, отмечается тромбоз сосудов. Несмотря на проводимое лечение, состояние пациентки оставалось тяжелым, пациентка была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии. На третий день пребывания в стационаре констатирована биологическая смерть пациентки.

Был выставлен следующий заключительный диагноз: Основное заболевание: Цирроз печени, класс С по Чайлду – Пью в исходе вирусного гепатита С. Осложнения основного заболевания: Желудочно-кишечное кровотечение. Синдром портальной гипертензии. Левосторонний плевральный выпот. Застойная пневмония. ИБС. НША. NYHA III. СД II тип. Атеросклероз артерий головного мозга. ДЭП II. Язвенная болезнь желудка. Сопутствующие заболевания: Асцит ненапряженный. Спленомегалия. Синдром желтухи. Атрофический гастрит. Хронический бульбит. Хроническая анемия легкой степени. Перелом шейки левого бедра с формированием ложного сустава. Старческая астения.

При патологоанатомическом исследовании было установлено следующее: женщина правильного телосложения, пониженного питания. Кожные покровы эластичные, бледные, чистые. Трупные пятна разлитые, синюшные, расположенные по задней поверхности. Видимые слизистые синюшные. Трупное окоченение выражено во всех группах мышц. Склеры белые, зрачки равномерно расширены. Мягкие ткани головы без особенностей. Наружные половые органы соответствуют полу и возрасту. Органы грудной полости расположены правильно. В левой плевральной полости 1000 мл прозрачной жидкости, в правой плевральной полости влажно, листки плевры гладкие, блестящие.

В сердечной сорочке влажно, листки перикарда гладкие, блестящие. Сердце массой 330 г. Толщина миокарда левого желудочка 1,3 см, правого желудочка 0,3 см. Миокард на разрезе коричневатого цвета с мелкими белесоватыми прослойками. Эндокард гладкий, блестящий. Интима аорты с наличием обильного количества атероматозных бляшек. Коронарные артерии с наличием обильного количества бляшек с кальцинозом, стенозирующих просвет до 40%. В полостях сердца и крупных сосудах смешанные сгустки крови.

Ткань легких во всех отделах уплотненная, безвоздушная, полнокровная. С поверхности разреза стекает кровь и скудная отечная жидкость. Вес правого легкого 490 г, левого – 350 г. Слизистая гортани, трахеи и крупных бронхов бледно-синюшная. В просвете трахеи и главных бронхов слизь.

Пищевод проходим, слизистая пищевода умеренно складчатая. В желудке кровянистое содержимое, слизистая оболочка сглаженная, пропитана кровью. В просвете тонкой и толстой

кишок кровянистое содержимое, слизистые оболочки складчатые, частично пропитаны кровью. Печень весом 2400 г, с бугристая за счет большого количества белесоватых узлов диаметром от 1 до 4 см, на разрезе коричневого цвета с аналогичными узлами. Желчный пузырь обычной конфигурации, стенка эластичная, слизистая оболочка бархатистая, зеленого цвета, в просвете пузыря темно-зеленая желчь. Желчные пути свободно проходимы, в просвете темно-зеленая желчь. Поджелудочная железа дольчатая, серо-розового цвета.

Почки весом 290 г, капсула белесоватая, плотная, снимается легко, поверхность почек бугристая с наличием немногочисленных западающих рубцов. Ткань почек синюшная, обычной консистенции, граница между слоями четкая, корковый слой обычной толщины. Полостная система почек и мочеточники не расширены. Слизистые оболочки гладкие. Мочевой пузырь спавшийся, стенка его эластичная. Надпочечники правильной формы, дряблые, с четкой границей между слоями. Щитовидная железа без особенностей.

Гистологическое исследование. Сердце – слабое кровенаполнение, небольшой стромальный отек, белковая дистрофия кардиомиоцитов. Легкие – умеренное полнокровие, многочисленные поля ателектаза, в просвете альвеол отечная жидкость, эритроциты. Печень – слабое кровенаполнение, резко выраженное разрастание соединительной ткани с образованием ложных долек. В ложных дольках дисконфлексация печеночных балок. В соединительной ткани резко выраженная лимфоидная инфильтрация, во всех полях зрения с распространением на дольки. Часть узлов-регенератов представлены резко атипичными клетками с обилием митозов, крупными гиперхромными ядрами. Выраженная пролиферация желчных капилляров (рис.). Почки – умеренное неравномерное полнокровие, белковая дистрофия эпителия почечных канальцев, гиалиноз стенок сосудов и отдельных клубочков, рассеянная лимфоидная инфильтрация. Селезенка – умеренное неравномерное кровенаполнение, гиалиноз стенок сосудов. Поджелудочная железа – слабое кровенаполнение, умеренный фиброз и липоматоз в дольках и междольковых пространствах, фокусы ателектаза, многие ацинусы в состоянии некробиоза.

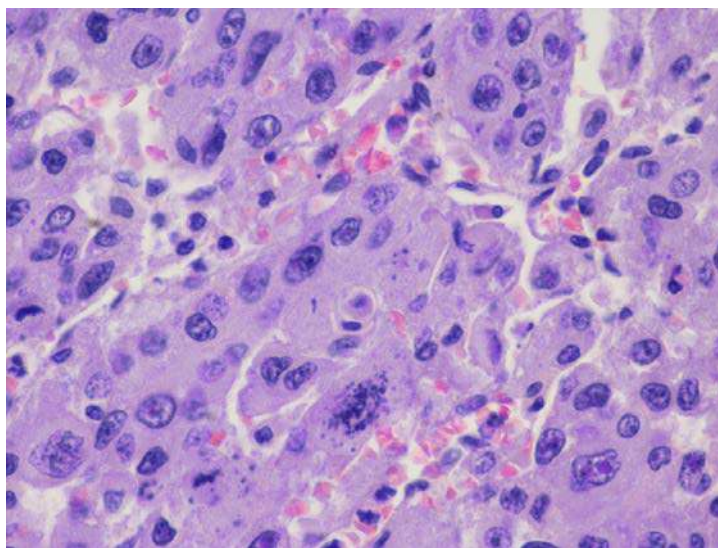


Рис. Гепатоцеллюлярный рак. На микропрепарате клетки выраженным полиморфизмом, крупные гиперхромными ядрами, фигуры митозов

Заключительный патологоанатомический диагноз: Основное заболевание: Рак печени (гистологически – гепатоцеллюлярная карцинома) pT4N0M0. Осложнения основного заболевания: Острый геморрагический гастрит. Острая постгеморрагическая анемия (Hb крови 93 г/л). Отек легких. Кахексия. Сопутствующие заболевания: Хронический панкреатит, вне обострения. Хронический пиелонефрит, вне обострения. Перелом шейки левого бедра с формированием ложного сустава по данным истории болезни).

Заключительный клинический диагноз и патологоанатомический диагноз не совпадают. Расхождение диагнозов II категории.

Заключение

Анализ литературных данных и разбор секционного случая гепатоцеллюлярной карциномы наглядно показывают высокую актуальность данного заболевания. Эпидемиологические сведения демонстрируют широкую распространенность рака печени как онкологического заболевания и причины смерти в популяции, несмотря на хорошо известные методы диагностики и лечения. Резекция печени в сочетании с иммунотерапией – высокоэффективный метод лечения ГЦК, который, однако, может применяться только на ранних стадиях заболевания.

Литература (references)

1. Абдурахманов Д. Т., Бредер В. В., Болотина Л. В. и др. / Неоперабельный гепатоцеллюлярный рак: новые возможности и перспективы терапии // Современная онкология. – 2019. [Abdurahmanov D. T., Breder V. V., Bolotina L. V. et al. *Neoperabel'nyj gepatocellyulyarnyj rak: novye vozmozhnosti i perspektivy terapii* // *Sovremennaya onkologiya*. Modern oncology. – 2019. (in Russian)]
2. Акберов Р. Ф., Зогот С. Р., Зыятдинов К. Ш. Гепатоцеллюлярный рак: эпидемиология, лучевая диагностика, современные методы лечения (обзор литературы) // Вестник ЧГУ. – 2013. – №3. [Akberov R. F., Zogot S. R., Zuyatdinov K. Sh. *Gepatocellyulyarnyj rak: ehpidemiologiya, lucheovaya diagnostika, sovremennye metody lecheniya (obzor literatury)* // *Vestnik ChGU*. Bulletin ChGU – 2013. – N3. (in Russian)]
3. Басова Т. С., Басов А. Г., Налетов А. А., Бахова Л. А. / Диагностика гепатоцеллюлярного рака (обзор литературы) // Академический журнал Западной Сибири. – 2019. – Т. 15. – № 2(79). – С. 37-39. [Basova T. S., Basov A. G., Naletov A. A., Bakhova L. A. *Diagnostika gepatocellyulyarnogo raka (obzor literatury)* // *Akademicheskij zhurnal Zapadnoj Sibiri*. Academic Journal of West Siberia – 2019. – V.15. – N2(79). – P. 37-39. (in Russian)]
4. Бредер В. В., Натрусова М. В., Джанян И. А. / Терапия гепатоцеллюлярного рака: реалии и перспективы // Анналы хирургической гепатологии. – 2020. – Т. 25. – № 2. – С. 27-38. – DOI 10.16931/1995-5464.2020227-38. [Breder V. V., Natrusova M. V., Dzhanyan I. A. *Terapiya gepatocellyulyarnogo raka: realii i perspektivy* // *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. Annals of HPB Surgery – 2020. – V.25. – N2. – P. 27-38. (in Russian)]
5. Вишневецкий В. А., Айвазян Х. А., Икрамов Р. З. и др. / Современные принципы лечения гепатоцеллюлярного рака // Анналы хирургической гепатологии. – 2020. – Т. 25. – № 2. – С. 15-26. – DOI 10.16931/1995-5464.2020215-26. [Vishnevskij V. A., Ajvazyan KH. A., Ikramov R. Z. et al. *Sovremennye principy lecheniya gepatocellyulyarnogo raka* // *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. Annals of HPB Surgery – 2020. – V. 25. – N2. – P. 15-26. (in Russian)]
6. Гусейнов А.З., Гусейнов Т.А. / Современная диагностика опухолей печени (обзор литературы) / – 2016. – №4 – Вестник новых медицинских технологий. [Gusejnov A.Z., Gusejnov T.A. *Sovremennaya diagnostika opukholej pecheni (obzor literatury)* // *Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij*. Journal of New Medical Technologies – 2016. – N4. (in Russian)]
7. Малов С. И., Малов И. В., Дворниченко В. В. и др. / Биомаркеры в диагностике и прогнозировании рецидивирования гепатоцеллюлярной карциномы (обзор) // Современные технологии в медицине – 2019. – №2. [Malov S. I., Malov I. V., Dvornichenko V. V. et al. *Biomarkery v diagnostike i prognozirovanii recidivirovaniya gepatocellyulyarnoj karcinomy (obzor)* // *Sovremennye tekhnologii v medicine*. Modern Technologies in Medicine – 2019. – N2. (in Russian)]
8. Меньшиков К. В., Султанбаев А. В., Мусин Ш. И. и др. / Лечение метастатического гепатоцеллюлярного рака. Клинический случай и обзор литературы // Поволжский онкологический вестник. – 2020. – №4 (44). [Men'shikov K. V., Sultanbaev A. V., Musin Sh. I. et al. *Lechenie metastaticheskogo gepatocellyulyarnogo raka. Klinicheskij sluchaj i obzor literatury* // *Povolzhskij onkologicheskij vestnik*. Oncology bulletin of the Volga region – 2020. – N4 (44). (in Russian)]
9. Чекмазов И. А., Иваников И. О., Сапронов Г. В. и др. / Рак печени: этиология, патогенез, итоги длительного клинико-эпидемиологического наблюдения // Доказательная гастроэнтерология. – 2019. – Т. 8. – № 1-1. – С. 5-15. – DOI 10.17116/dokgastro201980115. [Chekmazov I. A., Ivanikov I. O., Saproнов G. V. et al. *Rak pecheni: ehtiologiya, patogenez, itogi dlitel'nogo kliniko-ehpidemiologicheskogo nablyudeniya* // *Dokazatel'naya gastroehnterologiya*. Evidence-Based Gastroenterology. – 2019. – V.8. – N1-1. – P. 5-15. (in Russian)]

Информация об авторах

Яшин Сергей Сергеевич – ассистент кафедры общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: s.s.yashin@samsmu.ru

Федорина Татьяна Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: t.a.fedorina@samsmu.ru

Меликджанян Мария Валерьевна – ассистент кафедры общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: m.v.melikdzhanyan@samsmu.ru

Сердобольская Юлия Витальевна – студент Института педиатрии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: serdobolskaya.yulia@yandex.ru

Захардяев Юрий Викторович – студент Института педиатрии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: zahardiaev.yury@yandex.ru

Душкин Александр Александрович – студент Института педиатрии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vjullkk@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.36-073.756.8

3.1.25 Лучевая диагностика и терапия

DOI: 10.37903/vsgma.2022.4.20 EDN: WMEGFD

ДИФфуЗИОННО-ВЗВЕШЕННОЕ ИЗОБРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ И СЕЛЕЗЕНКИ ПРИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКЕ ДИФфуЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

© Ковалев А.В., Морозова Т.Г., Лозбенев Ф.С.

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

Резюме

Цель. Оценить возможности диффузионно-взвешенного изображения печени и селезенки при магнитно-резонансной томографии в комплексной оценке диффузных заболеваний печени.

Методика. С октября 2019 по июль 2022 гг. проведено комплексное клинико-диагностическое обследование пациентов в гастроэнтерологическом отделении ОГБУЗ «Клиническая больница №1» (октябрь 2019 г. – март 2020 г. – стационарный этап, апрель 2020 г. – июль 2022 г. – амбулаторный этап). В исследовании приняли участие 179 пациентов, с вариабельной этиологией диффузных заболеваний печени (ДЗП). Исследуемую группу составили 112 (67%) мужчин и 67 (33%) женщин.

Результаты. При сопоставлении результатов лабораторных данных и данными ДВИ печени при МРТ было установлено, что на фоне проводимой терапии у 113 (63,1%) пациентов положительная динамика сопровождалась низким сигналом на ДВИ печени при МРТ, тогда как у 66 (36,9%) сохранялись изменения в лабораторных данных и высокий сигнал при ДВИ печени. Представленная группа пациентов наблюдалась в течение трех лет и была установлена высокая корреляционная связь между размерами селезенки и ее МР – сигналом по данным ДВИ при поступлении: в случае увеличения размеров селезенки отмечалась отрицательная динамика – прогрессирование процесса (n=73) ($r=0,845$), при нормализации размеров селезенки по данным МР – исследования, улучшались клинико-лабораторные показатели (n=106) ($r=0,856$).

Выводы. 1. При включении в МР – протокол исследования органов брюшной полости ДВИ, следует проводить качественную оценку печени и селезенки, не зависимо от этиологии ДЗП. 2. Для ДВИ печени при МРТ у пациентов с ДЗП следует оценивать b-фактор 800 (с/мм²) (AUROC 0,954, ДИ 0,901-0,972), для ДВИ селезенки – b-фактор 1000 (с/мм²) (AUROC 0,986, ДИ 0,963-0,917). 3. Отмечена высокая корреляционная связь в оценке благоприятного и неблагоприятного течения ДЗП по данным ДВИ селезенки при МРТ ($r=0,8$).

Ключевые слова: диффузионно-взвешенное изображение, магнитно-резонансная томография, печень, селезенка

DIFFUSION-WEIGHTED MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF THE LIVER AND SPLEEN IN THE COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF DIFFUSE LIVER DISEASES

Kovalev A.V., Morozova T.G., Lozbenev F.S.

Smolensk state medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. To evaluate the possibilities of diffusion-weighted imaging of the liver and spleen with magnetic resonance imaging in the comprehensive assessment of diffuse liver diseases.

Material and methods. From October 2019 to July 2022, a comprehensive clinical and diagnostic examination of patients was conducted in the gastroenterology department of the OGBUZ "Clinical Hospital N1" (October 2019 - March 2020 – inpatient stage, April 2020 – July 2022 – outpatient stage). The study involved 179 patients with a variable etiology of diffuse liver diseases (PD). The study group consisted of 112 (67%) men and 67 (33%) women.

Results. When comparing the results of laboratory studies and liver DWI data with MRI, it was found that against the background of therapy in 113 (63.1%) patients, positive dynamics was accompanied by a

low signal for liver DWI with MRI, while 66 (36.9%) retained changes in laboratory data and a high signal with liver DWI. The presented group of patients was observed for three years and a high correlation was established between the size of the spleen and its MR signal according to the DWI data on admission: in the case of an increase in the size of the spleen, negative dynamics was noted – the progression of the process (n=73) (r=0.845), with normalization of the size of the spleen according to the MR study, clinical and laboratory parameters improved (n=106) (r=0.856).

Conclusions. 1. When included in the MR protocol of the examination of the abdominal organs of the DWI, a qualitative assessment of the liver and spleen should be carried out, regardless of the etiology of the PD. 2. B-factor 800 (s/mm²) (AUROC 0.954, CI 0.901-0.972) should be evaluated for liver DWI during MRI in patients with PD (AUROC 0.986, CI 0.963-0.917), for spleen DWI - b-factor 1000 (s/mm²) (AUROC 0.986, CI 0.963-0.917). 3. A high correlation was noted in the assessment of the favorable and unfavorable course of DZ according to the DWI of the spleen during MRI (r=0.8).

Keywords: diffusion-weighted image, magnetic resonance imaging, liver, spleen

Введение

Применение диффузионно-взвешенной последовательности при визуализации приобрело большую популярность благодаря новым техническим разработкам в области магнитно-резонансного (МР) изображения, включая многоканальные катушки, эхопланарную визуализацию и более сильные градиенты [7]. Анализ диффузионно-взвешенного изображения (ДВИ) не требует введение контрастного средства. Увеличивающийся объем исследований привели к более частому использованию диффузионно-взвешенной визуализации для конкретных применений: образования печени, предстательной железы и молочной железы, всего тела [8]. Использование определенных последовательностей МРТ, программного обеспечения, которое генерирует изображения из полученных данных, использующие диффузию молекул воды, позволяют картировать процесс диффузии в биологических тканях, *in vivo* и неинвазивно. Молекулярная диффузия в тканях не случайна, а отражает взаимодействие со многими препятствиями, такими как макромолекулы, волокна и мембраны. Таким образом, диффузионные паттерны молекул воды могут выявить микроскопические детали архитектуры ткани, как нормальной, так и в патологическом состоянии. Чувствительность к диффузии воды определяется b-градиентным фактором (сек/мм²): чем выше значения b, тем более чувствительны диффузно-взвешенные изображения (как правило, в последовательностях диффузно-взвешенных изображений используется 3-4 коэффициента b – например, b50, b100, b500 и b1000). Помимо данных ряда диффузионно-взвешенных изображений, есть еще один способ представить диффузионные данные, который называют кажущийся коэффициент диффузии (ADC) карты воды, рассчитываемый после получения диффузно-взвешенных изображений.

При диффузных заболеваниях печени (ДЗП) развивается ряд осложнений, таких как варикозно-расширенные вены пищевода и желудка, кровотечение из них, формирование кровотока, висцеральная вазодилатация, гепатопульмональный, гепаторенальные синдромы и др. Но прежде, чем специалист столкнется с такими пациентами у него должна быть возможность предотвратить как развитие, так и прогрессирование заболевания. На современном этапе развития магнитно-резонансной томографии появилась возможность максимального анализа проводимых последовательностей, с целью расширения их диагностической и прогностической значимости.

Цель исследования – оценить возможности диффузионно-взвешенного изображения печени и селезенки при магнитно-резонансной томографии в комплексной оценке диффузных заболеваний печени.

Методика

С октября 2019 по июль 2022 гг. проведено комплексное клиничко-диагностические обследование пациентов в гастроэнтерологическом отделении ОГБУЗ «Клиническая больница №1» (октябрь 2019 г. – март 2020 г. – стационарный этап, апрель 2020 г – июль 2022 г. – амбулаторный этап). В исследовании приняли участие 179 пациентов, с вариательной этиологией диффузных заболеваний печени (ДЗП). Исследуемую группу составили 112 (67%) мужчин и 67 (33%) женщин. В табл. 1 представлено распределение пациентов в зависимости от этиологической формы ДЗП.

Таблица 1. Структура этиологических форм ДЗП в зависимости от пола (n=179)

Этиология ДЗП	Пол		Возраст	Всего
	муж (абс., %)	жен (абс.,%)		
Алкогольная этиология	41 (34,2%)	27 (45,8%)	45,7±2,4	68 (37,9%)
Вирусная этиология	37(30,8%)	14(23,7%)	45,7±2,4	52 (29,1%)
Вирусно-алкогольная этиология	42(35%)	18 (30,5%)	45,7±2,4	59 (33%)
Всего	120 (67%)	59(33%)	45,7±2,4	179 (100%)

Критериями включения пациентов в исследование было: подтверждение алкогольной природы поражения печени по данным анализа теста CAGE, подтверждение вирусной этиологии по данным полимеразной цепной реакции; всем обследуемым для последующего подтверждения природы заболевания проводился сбор анамнеза, оценка клинико-лабораторных показателей. Всем пациентам проводилось комплексное лучевое обследование, включающее в себя ультразвуковое исследование органов брюшной полости (ОБП) с доплеровским исследованием сосудов (n=179), магнитно-резонансную томографию (МРТ) с диффузионно-взвешенным изображением (ДВИ) печени и селезенки (n=179). Группа сравнения была представлена 67 здоровыми добровольцами, что было необходимо для оценки нормальной структуры паренхимы печени и селезенки по данным ДВИ при МРТ.

Для проведения статистического анализа применялись стандартные методы непараметрической статистики (SPSS Statistics), применялся коэффициент корреляции Пирсона; диагностическая эффективность ДВИ печени и селезенки при МРТ оценивалась при помощи ROC – анализа с определением значения «площади под кривой».

Результаты исследования и их обсуждение

При проведении режим ДВИ печени и селезенки использовалась оценка следующего b-фактора: 50/300/800; 100/600/1000, с целью оптимального подбора для каждой этиологической формы и последующей качественной оценки диффузии. У всех пациентов (n=179) в биохимическом анализе крови были зафиксированы синдромы цитолиза, холестаза, печеночно-клеточной недостаточности; умеренная и высокая вирусная нагрузка (n=111). ДВИ печени при МРТ проводилось при поступлении, через 1 месяц, 6 месяцев, через 1 год (табл. 2).

Таблица 2. Результаты b-фактора по данным ДВИ печени при МРТ при поступлении и динамическом наблюдении за пациентами с ДЗП

ДЗП	При поступлении b-фактор, с/мм ² (n=179)					
	50	100	300	600	800	1000
Алкогольная этиология (n=68)	Низкий сигнал	Низкий сигнал	Низкий сигнал	Средний сигнал	Высокий сигнал	Очень высокий сигнал
Вирусная этиология (n=52)	Низкий сигнал	Средний сигнал	Низкий сигнал	Низкий сигнал	Высокий сигнал	Очень высокий сигнал
Вирусно-алкогольная этиология (n=59)	Средний сигнал	Низкий сигнал	Низкий сигнал	Средний сигнал	Высокий сигнал	Очень высокий сигнал
Группа сравнения (n=67)	Низкий сигнал	Низкий сигнал	Низкий сигнал	Низкий сигнал	Низкий сигнал	Низкий сигнал
ДЗП	При динамическом наблюдении b-фактор, с/мм ² (n=113)					
	50	100	300	600	800	1000
Алкогольная этиология (n=68)	Низкий сигнал	Низкий сигнал	Низкий сигнал	Средний сигнал	Низкий сигнал	Очень высокий сигнал
Вирусная этиология (n=52)	Низкий сигнал	Средний сигнал	Низкий сигнал	Низкий сигнал	Низкий сигнал	Очень высокий сигнал
Вирусно-алкогольная этиология (n=59)	Средний сигнал	Низкий сигнал	Низкий сигнал	Средний сигнал	Низкий сигнал	Очень высокий сигнал
Группа сравнения (n=67)	Низкий сигнал	Низкий сигнал	Низкий сигнал	Низкий сигнал	Низкий сигнал	Низкий сигнал

При сопоставлении результатов лабораторных данных и с данными ДВИ печени при МРТ было установлено, что на фоне проводимой терапии у 113 (63,1%) пациентов положительная динамика сопровождалась низким сигналом на ДВИ печени при МРТ, тогда как у 66 (36,9%) сохранялись изменения в лабораторных данных и высокий сигнал при ДВИ печени. Таким образом, было установлено, что наиболее оптимальным b-фактором для печени является b-фактор 800, с/мм² ($p < 0,05$). Комплексная работа с установленными в программном обеспечении b-факторами, позволила определиться с оптимальными его показателями для проведения исследования селезенки. Сводный анализ результатов b-фактора представлен в табл. 3.

Таблица 3. Результаты b-фактора по данным ДВИ селезенки при МРТ при поступлении и динамическом наблюдении за пациентами с ДЗП

ДЗП	При поступлении b-фактор, с/мм ² (n=179)					
	50	100	300	600	800	1000
Алкогольная этиология (n=68)	«Пятнистый» сигнал	«Пятнистый» сигнал	«Пятнистый» сигнал	«Пятнистый» сигнал	«Пятнистый» сигнал	Высокий сигнал
Вирусная этиология (n=52)	«Пятнистый» сигнал	«Пятнистый» сигнал	«Пятнистый» сигнал	«Пятнистый» сигнал	«Пятнистый» сигнал	Средний сигнал
Вирусно-алкогольная этиология (n=59)	«Пятнистый» сигнал	«Пятнистый» сигнал	«Пятнистый» сигнал	«Пятнистый» сигнал	«Пятнистый» сигнал	Низкий сигнал
Группа сравнения (n=67)	«Пятнистый» сигнал	«Пятнистый» сигнал	«Пятнистый» сигнал	«Пятнистый» сигнал	«Пятнистый» сигнал	«Пятнистый» сигнал
ДЗП	При динамическом наблюдении b-фактор, с/мм ² (n=106)					
	50	100	300	600	800	1000
Алкогольная этиология (n=68)	«Пятнистый» сигнал	«Пятнистый» сигнал	«Пятнистый» сигнал	«Пятнистый» сигнал	«Пятнистый» сигнал	«Пятнистый» сигнал
Вирусная этиология (n=52)	«Пятнистый» сигнал	«Пятнистый» сигнал	«Пятнистый» сигнал	«Пятнистый» сигнал	«Пятнистый» сигнал	«Пятнистый» сигнал
Вирусно-алкогольная этиология (n=59)	«Пятнистый» сигнал	«Пятнистый» сигнал	«Пятнистый» сигнал	«Пятнистый» сигнал	«Пятнистый» сигнал	«Пятнистый» сигнал
Группа сравнения (n=67)	«Пятнистый» сигнал	«Пятнистый» сигнал	«Пятнистый» сигнал	«Пятнистый» сигнал	«Пятнистый» сигнал	«Пятнистый» сигнал

Таким образом, дифференцированная разница сигнала ДВИ селезенки по данным МРТ визуализируется на b-факторе 1000 с/мм², причем при поступлении результаты исследования показали на возможность прогнозирования этиологической формы ДЗП (рис. 1).

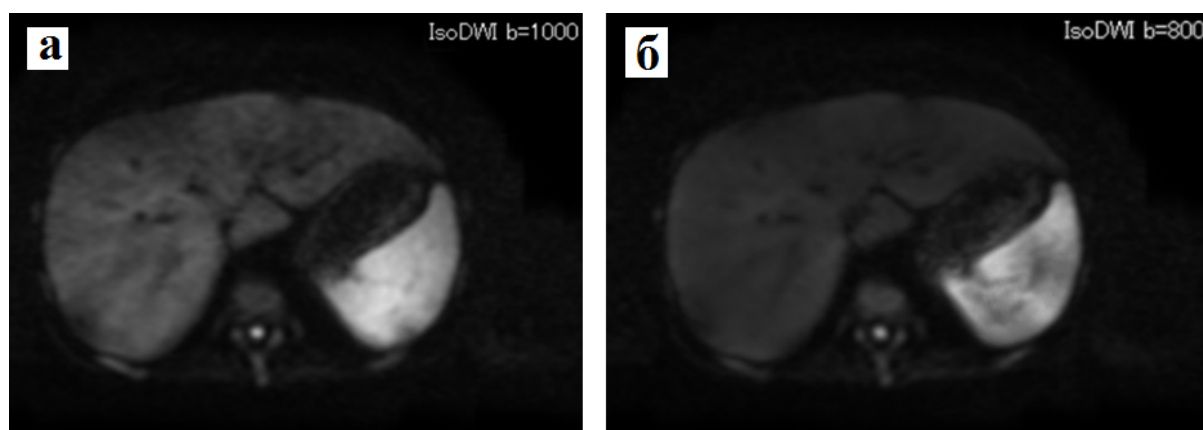


Рис. 1. Пациент 36 лет с диффузным поражением печени при поступлении, МРТ исследования с применением диффузионно-взвешенной последовательности. а) b-фактор 1000 с/мм² с признаками высокого сигнала селезенки, что подтверждает преимущественно алкогольный характер диффузного поражения печени, в то время как б) диффузионно-взвешенное изображение с b-фактором 800 с/мм² имеет «пятнистый» сигнал, не позволяющий на данном этапе дифференцировать этиологический фактор заболевания.

В исследовании была установлена высокая диагностическая значимость b-фактор 800 (с/мм²) для печени и b-фактор 1000 (с/мм²) для селезенки при поступлении у пациентов с ДЗП (рис. 2).

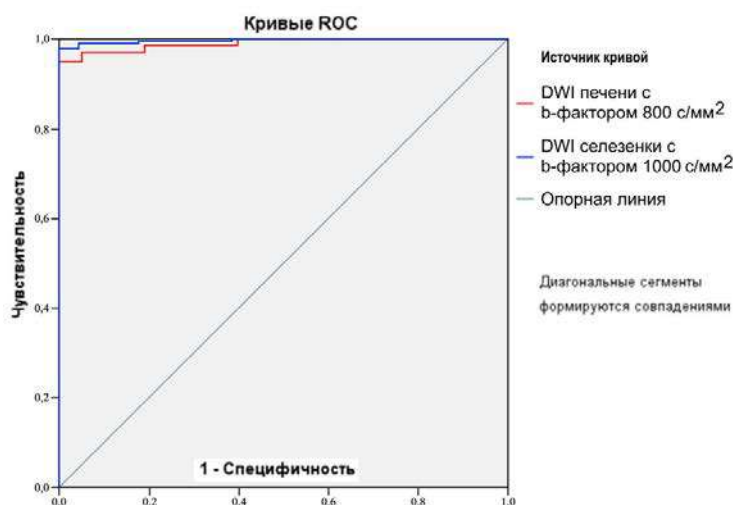


Рис. 2. Диагностическая значимость b-фактор 800 с/мм² для печени AUROC 0,954, ДИ 0,901-0,972; b-фактор 1000 с/мм² для селезенки при поступлении у пациентов с ДЗП AUROC 0,986, ДИ 0,963-0,987

Представленная группа пациентов наблюдалась в течение трех лет и была установлена высокая корреляционная связь между размерами селезенки и ее МР-игналом по данным ДВИ при поступлении: в случае увеличения размеров селезенки отмечалась отрицательная динамика – прогрессирование процесса (n=73) (r=0,845), при нормализации размеров селезенки по данным МР-исследования, улучшались клинико-лабораторные показатели (n=106) (r=0,856). Следовательно, по МР-данным селезенки, ДВИ ее паренхимы можно в ранние сроки прогнозировать неблагоприятное течение ДЗП.

При анализе литературных источников клинического применения ДВИ селезенки при МРТ не установлено, ни при одной из нозологических форм патологии органов брюшной полости, наиболее часто ограничение диффузии в паренхиме селезенки рассматривается в качестве референтного значения. Согласно работе Ломовцевой К.Х., Кармазановского Г.Г. (2015), ДВИ являются информативными в выявлении очаговой патологии печени ДВИ, представляется перспективным направлением оценки ответа опухоли на химиотерапию [1]. У авторов нет данных о возможностях ДВИ печени при МРТ при ее диффузной патологии, нет указаний на ДВИ селезенки, а для данной группы пациентов всегда требуется комплексный подход с целью прогнозирования течения заболевания. В исследовании Agnello F. et al. (2012) рассматриваются вопросы информативности b-фактора, но для пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой [4]. Kenis S. et al. (2012) делают акцент на возможности ДВИ в оценке метастатического процесса в паренхиме печени [6]. При анализе источников литературы нет комплексных данных о ДВИ печени при ДЗП, не встречается информация о роли ДВИ селезенки, как изменяется качественная оценка при положительной или отрицательной динамике. Вышепредставленные авторы акцентируют внимание только на печени, тогда как МР-протокол исследования органов брюшной полости предусматривает анализ всех органов в зоне сканирования, включая оценку результатов всех используемых последовательностей.

Выводы

1. При включении в МР – протокол исследования органов брюшной полости ДВИ, следует проводить качественную оценку печени и селезенки, не зависимо от этиологии ДЗП.
2. Для ДВИ печени при МРТ у пациентов с ДЗП следует оценивать b-фактор 800 (с/мм²) (AUROC 0,954, ДИ 0,901-0,972), для ДВИ селезенки – b-фактор 1000 (с/мм²) (AUROC 0,986, ДИ 0,963-0,917).
3. Отмечена высокая корреляционная связь в оценке благоприятного и неблагоприятного течения ДЗП по данным ДВИ селезенки при МРТ (r=0,8).

Литература (references)

1. Ломовцева К.Х., Кармазановский Г.Г. Диффузионно-взвешенные изображения при очаговой патологии печени: обзор литературы // Медицинская визуализация, 2015. – №6. – С. 50-60 [Lomovceva K.H., Karmazanovskij G.G. *Diffuzionno-vzveshennye izobrazheniya pri ochagovoj patologii pecheni: obzor literatury* // Medicinskaya vizualizaciya, 2015. – №6. – P. 50-60. (in Russian)]
2. Мищенко А.В. Система унифицированного подхода к интерпретации томографии предстательной железы согласно руководству PI-RADSv2 // Онкоурология, 2016. – Т.12 (1). – С. 81-89. [Mishchenko A.V. *Sistema unificirovannogo podhoda k interpretacii tomografii predstatel'noj zhelezy soglasno rukovodstvu PI-RADSv2* / Mishchenko A.V. [i dr.] // Onkourologiya, 2016. – Т.12(1). – P. 81-89. (in Russian)]
3. Тарачкова Е.В. Мультипараметрическая магнитно-резонансная диагностика рака шейки матки // Вестник рентгенологии и радиологии, 2015. – №6. – С. 43–55. [Tarachkova E.V. *Mul'tiparametricheskaya magnitno-rezonansnaya diagnostike raka shejki matki* // Vestnik rentgenologii i radiologii, 2015. – №6 – P. 43-55. (in Russian)]
4. Agnello F., Ronot M., Valla D.C. et al. High-b-value diffusion-weighted MR imaging of benign hepatocellular lesions: quantitative and qualitative analysis // Radiology, 2012. – 262(2). – P. 511-519.
5. Desouza N.M., Reinsberg S.A., Scurr E.D., Brewster J.M., Payne G.S. Magnetic resonance imaging in prostate cancer: the value of apparent diffusion coefficients for identifying malignant nodules // The British journal of radiology. – 80(950). – P. 90-95.
6. Kenis C., Deckers F., De Foer B. et al. Diagnosis of liver metastases: can diffusion-weighted imaging (DWI) be used as a standalone sequence // Eur. J. Radiol. – 2012. – 81(5). – 1016-1023 p.
7. Koh D.M., Collins D.J. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology // AJR. American journal of roentgenology. – 188(6). – P. 1622-1635.
8. Kwee T.C., Takahara T., Ochiai R., Katahira K., Van Cauteren M., Imai Y., Nieuvelstein R.A., Luijten P.R. Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging // European journal of radiology. – 70(3). – P. 409-417.
9. Le Bihan D., Breton E. (1985). "Imagerie de diffusion in-vivo par resonance magnétique nucléaire" // C R Acad Sci. – 301(15). – P. 1109-1112.
10. Merboldt K., Hancicke W., Frahm J. (1985). Self-diffusion NMR imaging using stimulated echoes // Journal of Magnetic Resonance. – 64(3). – P. 479-486.
11. Qayyum A. Diffusion-weighted imaging in the abdomen and pelvis: concepts and applications // Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. – 29(6). – P. 1797-1810.
12. Sinha S., Lucas-Quesada F.A., Sinha U., DeBruhl N., Bassett L.W. In vivo diffusion-weighted MRI of the breast: potential for lesion characterization // Journal of magnetic resonance imaging: JMRI. – 15(6). – P. 693-704.
13. Taouli B., Koh D.M. Diffusion-weighted MR imaging of the liver // Radiology. – 254(1). – 47-66 p.
14. Taylor D.G., Bushell M.C. (1985). The spatial mapping of translational diffusion coefficients by the NMR imaging technique // Physics in Medicine and Biology. – 30(4). – P. 345-349.

Информация об авторах

Ковалёв Алексей Викторович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: alcoon@mail.ru

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

Лозбенев Федор Сергеевич – врач-рентгенолог, аспирант ПНИЛ «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» Смоленского государственного университета Минздрава России. E-mail: lozfes@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616-079.5

3.1.25 Лучевая диагностика и терапия

DOI: 10.37903/vsgma.2022.4.21 EDN: WNDSZK

ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ ASL-ПЕРФУЗИИ ПЕЧЕНИ ПРИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ДИФFUЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ В СОЧЕТАНИИ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19 (ПИЛОТНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ)

© Телеш А.А., Морозова Т.Г.

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

Цель. Обосновать выбор методов лучевой диагностики с включением ASL-перфузии печени при МРТ у пациентов с диффузными заболеваниями печени (ДЗП) в сочетании с инфекцией COVID-19.

Методика. Обследовано 54 пациента в период с июня по декабрь 2021г. У всех пациентов оценивались клинические и лабораторные данные, степень выраженности изменений в легких по данным компьютерной томографии (КТ). Проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) печени в сочетании с компрессионной эластографией (n=54). Магнитно-резонансная томография (МРТ) печени с использованием метода ASL-перфузии проведена 48 (89%) пациентам после выписки и при динамическом наблюдении. С целью исключения/подтверждения другой патологии 15 (28%) пациентов проведена КТ органов брюшной полости.

Результаты. УЗИ показало высокую эффективность в первичном обследовании пациентов. Воспалительные изменения в печени способствовали получению ложноположительных результатов по данным компрессионной эластографии в острый период коронавирусной инфекции и в ранний восстановительный период. При проведении МРТ отмечалось снижение показателя объемного печеночного кровотока по данным ASL-перфузии (n=48), получение красного типа картирования (n=39). При дальнейшем наблюдении через 3-6 месяцев отмечалось увеличение показателя объемного печеночного кровотока.

Заключение. Пациентам с ДЗП в сочетании с инфекцией COVID-19 рекомендовано проведение УЗИ печени с доплеровским исследованием сосудов при поступлении; компрессионную эластографию печени рекомендуется проводить через 3 месяца. МРТ печени пациентам с ДЗП после перенесенной инфекции COVID-19 рекомендуется проводить с включением в протокол исследования бесконтрастной ASL-перфузии печени через 15 дней после выписки, через 3 и/или 6 месяцев при динамическом наблюдении. Для пациентов с сохраняющимся красным типом картирования паренхимы печени через 15 дней – рекомендуется динамический контроль через 3 месяца.

Ключевые слова: диффузные заболевания печени, магнитно-резонансная томография, методика артериального спинового маркирования, коронавирусная инфекция

SUBSTANTIATION OF CHOICE OF VISUAL DIAGNOSTICS METHODS INCLUDING ASL MR PERFUSION IN PATIENTS WITH DIFFUSE LIVER DISEASES AND NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 (MIDTERM RESULTS)

Telesh A. A., Morozova T.G.

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

Objective. To substantiate the choice of visual diagnostics methods including ASL MR perfusion in patients with diffuse liver diseases and new coronavirus infection COVID-19.

Method. There were 54 patients examined from June to December 2021. Clinical and laboratory data, severity of the lung involvement on the computer tomography (CT) were estimated in all patients. We conducted ultrasound examination with compression elastography of the liver (n=54). Magnetic resonance imaging (MRI) with ASL MR of the liver was conducted for 48 (89%) patients after

discharging from hospital and during dynamic observation. CT of the abdomen was conducted for 15 (28%) patients for the purpose of detection of another disease.

Results. Ultrasound examination shows efficiency of the first step of examination. Inflammatory changes in the liver were the reasons of false positive results of compression elastography in the acute period of the coronavirus disease and in the beginning of the recovery period. There was a decrease of volumetric hepatic blood flow according to ASL MR perfusion (n=48), there was the red type of color map (n=39). There was an increase of volumetric hepatic blood flow after 3-6 month.

Conclusion. Ultrasound examination with color flow doppler is recommended for patients with diffuse liver diseases and new coronavirus infection COVID-19, when they are admitted to a hospital. Compression elastography is recommended to be used 3 months after the onset of the coronavirus disease. MRI with ASL MR of the liver is recommended for patients with diffuse liver diseases, who have suffered from coronavirus infection, 15 days and 3 and/or 6 month after discharging from hospital. MRI with ASL MR is recommended to use 3 months after discharging from hospital in patients who have the red type of color map on ASL MR 15 days after discharging.

Keywords: diffuse liver disease, magnetic resonance imaging, arterial spin labeling method, coronavirus infection

Введение

Печень – один из важных органов, участвующих в поддержании гомеостаза организма. Перечень функций печени чрезвычайно широк и включает дезинтоксикационную, метаболическую, секреторную и другие. Распространенность ДЗП различной этиологии много лет остается на высоком уровне. Одно из исследований в 2013 г/ показало, что примерно 29 миллионов человек в Европейском Союзе страдают хроническими заболеваниями печени [11, 12]. По данным Американской гастроэнтерологической ассоциации распространенность неалкогольной жировой болезни печени во всем мире варьируются от 6,3% до 33% при медиане 20% в общей популяции [12].

Пациенты с ДЗП с прогрессирующим фиброзом и циррозом подвержены повышенному риску развития гепатоцеллюлярной карциномы, что обуславливает необходимость выявления ДЗП на ранних стадиях, а также важность динамического наблюдения за пациентами с целью оценки эффективности проводимого лечения [4]. Остро стоит вопрос о выявлении и динамическом наблюдении за пациентами на ранних стадиях заболевания до развития фиброза [6, 12]. В этом случае не всегда оказываются эффективны применяемые методики, такие как УЗИ, а проведение биопсии сопровождается риском осложнений, таких как кровотечение, что обуславливает в ряде случаев отказ пациента от данного метода диагностики [5].

МРТ печени является эффективным методом диагностики ДЗП [8, 9]. Последовательность T1-ВИ в opposite phase обладает высокой чувствительностью к стеатозу печени на различных стадиях его выраженности. Отек паренхимы печени и перипортальной жировой клетчатки характеризуется повышением сигнала на T2-ВИ [8]. Сидеротические регенераторные узлы при циррозе хорошо визуализируются на T2-ВИ, как гипоинтенсивные структуры. Достоинством метода МРТ является его неинвазивность, отсутствие лучевой нагрузки.

Одной из современных методик МРТ, активно изучаемых в настоящее время, является arterial spin labeling (ASL) – бесконтрастная ASL-перфузия [2, 3, 7]. В ряде исследований показана эффективность данной методики для оценки перфузии головного мозга при различных патологиях [3, 7]. Несколько опубликованных работ свидетельствуют об успешном применении ASL-перфузии для оценки состояния печени при вирусных гепатитах [2].

Новая коронавирусная инфекция (НКВИ), вызываемая вирусом SARS-CoV-2 – инфекционное заболевание, уже более года распространяющееся во всех странах мира. Опасность данного заболевания обусловлена повреждением дыхательной системы, а также воздействием на другие органы и системы организма человека, в том числе печень [1, 10]. У пациентов с НКВИ нарушение функции печени может происходить как вследствие прямого цитотоксического действия вируса, так и вследствие других причин, таких, как гипоксия, воздействие гепатотоксичных лекарственных средств, влияние системной воспалительной реакции (цитокинового шторма) [10]. Это требует контроля функции и структуры печени у пациентов с ДЗП, переносящих инфекцию COVID-19.

Цель исследования – обосновать выбор методов лучевой диагностики с включением ASL-перфузии печени при МРТ у пациентов с диффузными заболеваниями печени (ДЗП) в сочетании с инфекцией COVID-19.

Методика

Обследовано 54 пациента, из них 31 (57%) мужчин, и 23 (43%) женщин. Структура клинических форм ДЗП, ассоциированных с НКВИ была представлена следующим образом: стеатоз – 20 (37%), стеатогепатит – 13 (24%), гепатит – 17 (32%), цирроз – 4 (7%). Пациенты находились на стационарном лечении в инфекционном госпитале на базе ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленск и наблюдались амбулаторно в период с июня по декабрь 2021г. На первом этапе обследования пациентов оценивалось общее состояние больных, степень выраженности изменений в легких по данным КТ. Всем пациентам было проведено УЗИ печени с доплеровским исследованием сосудов в сочетании с компрессионной эластографией с использованием портативного УЗИ аппарата экспертного класса VINNO 8. МРТ органов брюшной полости с использованием метода бесконтрастной ASL-перфузии на аппарате Toshiba Titan с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла была проведена 48 (89%) пациентам при выписке и в динамическом наблюдении до 6 месяцев. Для исключения/подтверждения другой патологии (острый панкреатит, очаговые образования печени) 15 (28%) пациентов проведена компьютерная томография органов брюшной полости на спиральном 16-срезовом компьютерном томографе Toshiba. У всех пациентов также проведен анализ клинических данных и лабораторных показателей: общий анализ крови, биохимический анализ крови.

Завершающим этапом исследования явилось проведение статистического анализа результатов, полученных при общеклиническом, лабораторном обследовании пациентов, а также данных лучевых методов исследования, с использованием программного обеспечения Excel.

Результаты исследования и их обсуждение

По степени тяжести, оцениваемой по клиническим данным и результатам КТ легких, пациенты были распределены следующим образом: 5 (9%) – легкая степень тяжести, 38 (71%) - средняя степень тяжести, 11 (20%) – тяжелая степень тяжести.

В ходе исследования было выявлено, что у 39 (72%) пациентов имелись отклонения в показателях биохимического анализа крови. В 56% (n=22) случаев отклонения выражались в увеличении показателей печеночных трансаминаз не более, чем в 1,5-2 раза. Данные изменения достигали своего максимума к концу первой недели стационарного лечения, уменьшались к концу 2-3 недели лечения у пациентов с легкой степенью тяжести (n=4), со средней степенью тяжести (n=5). У ряда пациентов со средней (n=11) и у пациентов с тяжелой (n=2) степенью тяжести данные изменения сохранялись на протяжении всего периода наблюдения. У 17 (44%) пациентов наблюдались существенные изменения в показателях биохимического анализа крови: нарастание уровня печеночных трансаминаз в 3-4 раза выше нормальных значений (n=15), уменьшение уровня альбумина (n=3), значимое повышение показателя общего билирубина (n=4).

При анализе анамнестических данных было установлено, что 7 (13%) исследуемых страдают алкогольной зависимостью, у 6 (11%) больных – вирусные гепатиты В (n=5) и В+С (n=1), 2 (4%) пациента имели патологию печени смешанного генеза (алкогольного + вирусного).

При проведении УЗИ печени у пациентов обнаруживались следующие изменения: гепатомегалия (n=46), повышение эхогенности паренхимы печени (n=31), расширение воротной вены (n=26), билиарный сладж (n=4), холецистолитиаз (n=2). При сравнении полученных данных с данными предшествующих УЗИ, предоставленными 31 пациентом, было отмечено, что в ряде случаев на фоне протекающей инфекции наблюдалось увеличение размеров печени (n=21), обострение хронического холецистита (n=3), проявляющееся утолщением и нечеткостью стенки желчного пузыря в сочетании с симптомом билиарного сладжа. Данные изменения ультразвуковой картины коррелировали с изменениями лабораторных показателей: нарастание уровня печеночных трансаминаз, повышение показателя общего билирубина, а также, в случае с холециститом, с характерной клинической картиной в виде болевого синдрома (r=803).

Компрессионная эластография (КЭ) – доказанный метод для оценки степени фиброза печени [6]. В нашем исследовании данная методика также показала свою эффективность у пациентов с ДЗП в сочетании с НКВИ (рис. 1).



Рис. 1. УЗИ пациента с вирусным гепатитом В, в сочетании с НКВИ с использованием конвексного датчика: а – техника постановки УЗ-датчика при исследовании печени; б – общий вид УЗ-датчика (конвексный)

Сравнение результатов компрессионной эластографии печени у пациентов с ДЗП в сочетании с НКВИ при поступлении в стационар и при динамическом наблюдении через 3-6 месяцев представлено на рис. 2.

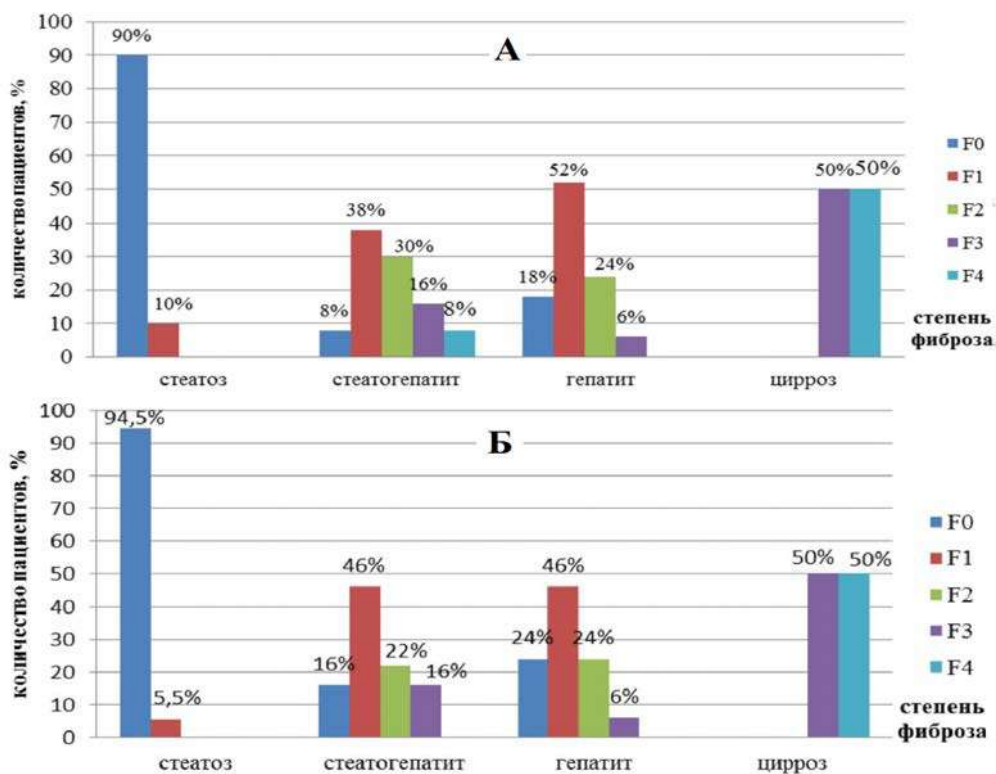


Рис. 2. Результаты эластографического мониторинга у пациентов с ДЗП в сочетании с НКВИ: А – при поступлении в стационар (n=54); Б – через 3-6 месяцев при динамическом наблюдении (n=50)

При динамическом наблюдении за пациентами через 6 месяцев установлено, что фиброз (F1-F4) отмечен у 43% больных (n=13). Таким образом, был сделан вывод о нецелесообразности проведения компрессионной эластографии печени у пациентов с ДЗП в сочетании с НКВИ при поступлении, так как признаки фиброза отмечались у 32 человек (59%), тогда как при динамическом наблюдении это число снизилось до 27 человек (54%).

Было установлено, что КЭ при проведении её пациентам с ДЗП в сочетании с НКВИ при поступлении в стационар имела чувствительность 86,3%, специфичность 90,2%, точность 88,9%. При динамическом наблюдении через 3-6 месяцев после выписки данные показатели составили: чувствительность – 95,3%, специфичность – 98,2%, точность – 97,1%. Следовательно, для пациентов с ДЗП в сочетании с COVID - 19 рекомендовано проведение КЭ печени через 6 месяцев после перенесенной инфекции.

После выписки из стационара пациентам (n=48) лечащим врачом было рекомендовано проведение МРТ органов брюшной полости в связи с сохраняющимся синдромом цитолиза и/или холестаза. Были обнаружены следующие изменения: снижение интенсивности МР-сигнала на T1-ВИ в opposite phase (n=44), умеренно выраженный отек паренхимы печени и перипортальной жировой клетчатки, проявлявшийся несколько повышенным сигналом на T2-ВИ (n=32), регионарная лимфаденопатия (n=24), перераспределение объема паренхимы печени с гипертрофией хвостатой и левой доли и уменьшением правой доли (n=5). У пациентов с циррозом печени были обнаружены регенераторные и диспластические узлы (n=4) (рис. 3).

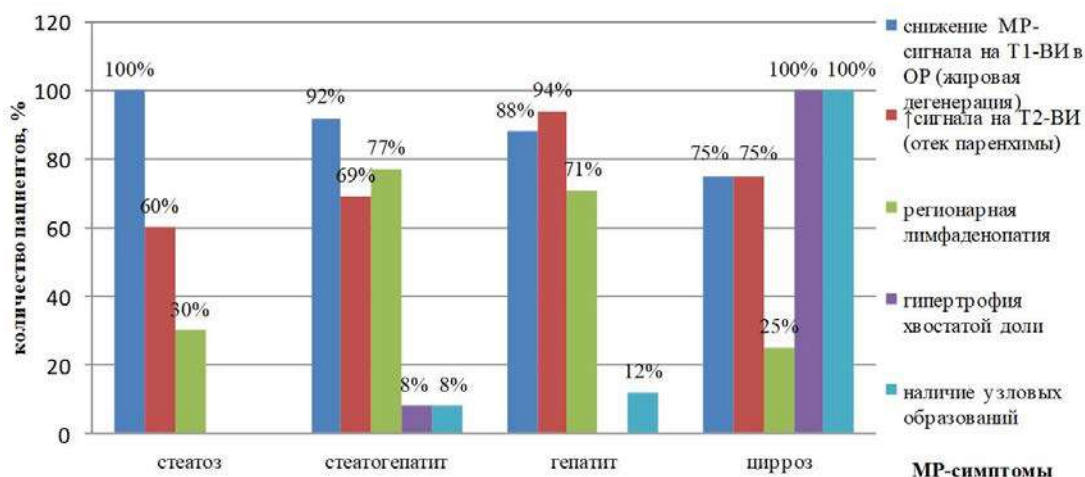


Рис. 3. Результаты МРТ у пациентов с ДЗП после перенесенной НКВИ через 15 дней после выписки

Полученные данные указывали на неспецифические изменения в печени, которые не позволяли судить о прогнозе течения патологического процесса. В исследовании в протокол МРТ органов брюшной полости дополнительно включалась последовательность ASL-перфузии печени. В результате дополнительного включения в МР-протокол ASL-перфузии печени диагностическая значимость метода увеличилась: для МРТ печени чувствительность составила 96,2%, специфичность – 97,1%, точность – 96,8%; при добавлении в протокол ASL-перфузии чувствительность увеличилась до 97,3%, специфичность до 99,1%, точность до 98,6%.

Дизайн исследования для пациентов с ДЗП, перенесших НКВИ, предусматривал проведение ASL-перфузии печени при МРТ через 15 дней после выписки, через 1, 3, 6 месяцев с целью стандартизации методики и определения возможности включения ASL-перфузии печени в алгоритм наблюдения вышеописанной категории пациентов. После получения нативных изображений, с помощью программы постпроцессинговой обработки оценивались качественные и количественные характеристики ASL-перфузии печени при МРТ (рис. 4).

«Зоной интереса» для оценки перфузии печени выбрана печеночная артерия [2]. В таблице представлены результаты проведения ASL-перфузии печени при МРТ у пациентов с ДЗП после перенесенной НКВИ после выписке из стационара (табл. 1).

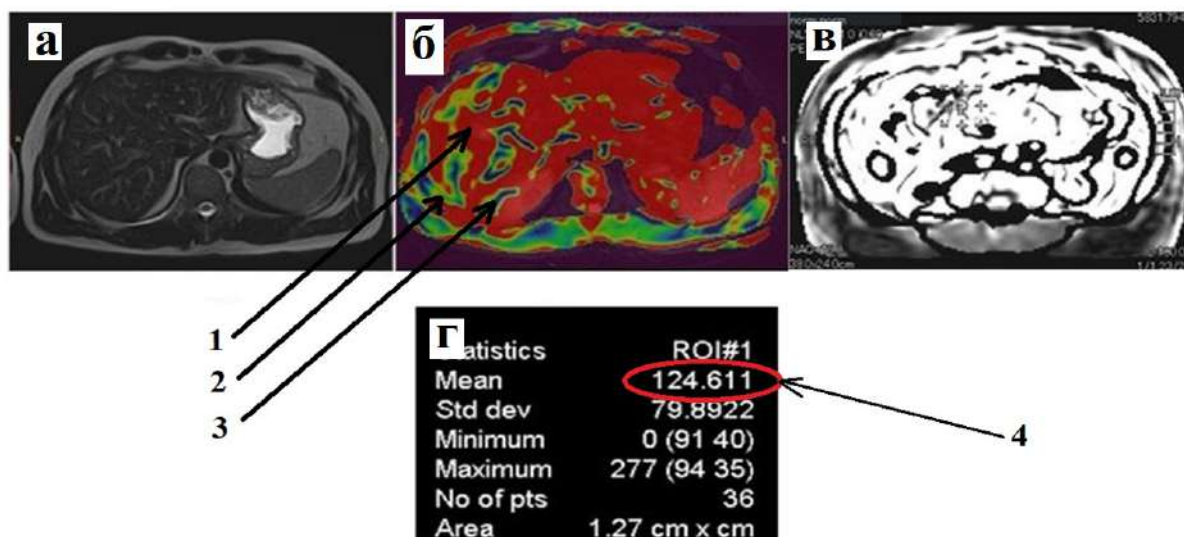


Рис. 4. МР-исследование пациента с хроническим вирусным гепатитом В: а – T2-ВИ, б – качественная характеристика ASL-перфузии в цветной шкале (тип кровотока), где 1 – красная зона (кровоток в печени), 2 – зеленая зона (нормальная паренхима печени), 3 – синяя зона (зона фиброза); в – количественная характеристика ASL-перфузии в серой шкале, зона интереса – печеночная артерия; г – статистическая карта с рассчитанным показателем объемного печеночного кровотока (4)

Таблица. Результаты проведения ASL-перфузии печени при МРТ у пациентов с ДЗП после перенесенной НКВИ после выписки из стационара и при динамическом наблюдении (n=48)

Сроки проведения МРТ органов брюшной полости с количественной оценкой перфузии печени	Клиническая форма ДЗП (n=48)			
	Стеатоз (n=16)	Стеатогепатит (n=11)	Гепатит (n=17)	Цирроз (n=4)
	Количественная характеристика ASL-перфузии печени при МРТ (мл/100г/мин)			
Через 15 дней после выписки	113±1,9	105,5±1,6	117,9±1,8	99,8±0,2
Через 1 месяц	109,4±1,7	103,4±1,4	113,9±2,4	95,3±2,4
Через 3 месяца	107,2±1,1	103,2±0,5	116±2,1	94,7±1,6
Через 6 месяцев	111,3±2,1	119,2±1,3	127,4±3,1	96,1±4,1
Сроки проведения МРТ органов брюшной полости с качественной оценкой перфузии печени	Качественная характеристика ASL-перфузии печени при МРТ (тип картирования) при динамическом наблюдении			
Через 15 дней после выписки	Зеленый/красный (n=4) Красный (n=12)	Синий/красный/зеленый (n=3) Красный (n=8)	Синий/красный (n=1) Красный (n=16)	Синий/красный (n=1) Красный (n=3)
Через 1 месяц	Зеленый/красный (n=4) Красный (n=12)	Синий/красный/зеленый (n=3) Красный (n=8)	Синий/красный (n=1) Красный (n=16)	Синий/красный (n=1) Красный (n=3)
Через 3 месяца	Зеленый/красный (n=13) Красный (n=3)	Синий/красный/зеленый (n=7) Красный (n=4)	Синий (n=13) Красный (n=4)	Синий/красный (n=2) Красный (n=2)
Через 6 месяцев	Зеленый (n=16)	Зеленый/синий (n=11)	Синий (n=17)	Синий/красный (n=4)

Полученные данные свидетельствовали о том, что у пациентов с ДЗП после перенесенной НКВИ отмечается снижение показателя объемного печеночного кровотока через 15 дней и через 1 месяц динамического наблюдения, тип кровотока при этом в 81% случаев характеризовался картой красного типа. Следует отметить, что у 14 (29%) пациентов из 48 отмечалось снижение показателя объемного печеночного кровотока в течение 3 месяцев. Через 6 месяцев динамического

наблюдения количественный показатель объемного кровотока увеличился у 96% пациентов, тип кровотока характеризовался у этих пациентов картой зеленого и/или синего типа.

Таким образом, качественная и количественная характеристика ASL-перфузии печени при МРТ позволила в динамике оценить изменение показателей печеночного кровотока у пациентов с ДЗП после перенесенной коронавирусной инфекции, что косвенно свидетельствовало о постепенном улучшении функционирования печени.

Выводы

1. Для пациентов с ДЗП в сочетании с COVID - 19 рекомендовано проведение компрессионной эластографии печени через 6 месяцев после перенесенной инфекции, так как диагностическая ценность методики при поступлении: чувствительность 86,3%, специфичность 90,2%, точность 88,9%, через 6 месяцев динамического наблюдения: чувствительность – 95,3%, специфичность – 98,2%, точность – 97,1%.
2. При сохранении изменений в биохимическом анализе крови, пациентам с ДЗП, перенесшим НКВИ, рекомендовано проведение МРТ органов брюшной полости с включением последовательности ASL-перфузии печени (чувствительность – 97,3%, специфичность – 99,1%, точность – 98,6%).
3. МРТ печени с включением в протокол бесконтрастной ASL-перфузии пациентам с ДЗП, перенесшим НКВИ, рекомендовано проводить через 3 и/или 6 месяцев при динамическом наблюдении для оценки восстановления печеночного кровотока.

Литература (referenses)

1. Винокуров А.С., Никифорова М.В., Оганесян А.А. и др. COVID-19. Поражение печени – особенности визуализации и возможные причины // Медицинская визуализация. – 2020. – Т.24, №3. – С. 26-36. [Vinokurov A.S., Nikiforova M.V., Oganesyanyan A.A. i dr. *Medicinskaja vizualizacija*. Medical Visualization. – 2020. – V.24, N3. – P. 26-36. (in Russian)]
2. Морозова Т.Г., Симакина Е.Н., Гельт Т.Д. Основные критерии ASL-перфузии печени при вирусных гепатитах // Медицинская визуализация. – 2021. – Т.25, №1. – С. 73-79 [Morozova T.G., Simakina E.N., Gelt T.D. *Medicinskaja vizualizacija*. Medical Visualization. – 2021. – V.25, N1. – P. 73-79. (in Russian)]
3. Труфанов Г.Е., Фокин В.А., Асатурян Е.Г. и др. Методика артериального спинового маркирования: клиническое применение // Russian Electronic Journal of Radiology. – 2019. – Т.9, №4. – С. 129-147. [Trufanov G.E., Fokin V.A., Asaturyan E.G. i dr. Russian Electronic Journal of Radiology. – 2019. – V.9, N4. – P. 129-147. (in Russian)]
4. Ascha M.S., Hanouneh I.A., Lopez R. The incidence and risk factor of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology*. – 2010. V.51. – P. 1972-1978.
5. Cadranet J. Good clinical practice guidelines for fine needle aspiration biopsy of the liver: past, present and future // *Gastroenterologie Clinique et Biologique*. – 2002. V.26. – P. 823-824.
6. Gambino R., Cassader M., Pagano G. Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity // *Annals of Medicine*. – 2011. – V.43. – P. 617-649.
7. Ho M.L. Arterial spin labeling: Clinical applications // *Journal of Neuroradiology*. – 2018. – V.45, N5. – P. 276-289.
8. Hope T.A., Ohliger M.A., Qayyum A. MR imaging of diffuse liver disease: from technique to diagnosis // *Radiologic Clinics of North America*. – 2014. – V.52. – P. 709-724.
9. Jiang H., Chen J., Gao R. Liver fibrosis staging with diffusion-weighted imaging: a systematic review and meta-analysis // *Abdominal Radiology (New York)*. – 2017. – V.42, N2. – P. 490-501.
10. 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, N6. – P. 521-523.
11. Leleu H., Blachier M., Peck-Radosavljevic M. The Burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data // *Journal of hepatology*. – 2013. – V.58, N3. – P. 593-608.

12. Vernon G. Baranova A. Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2011. – V.34. – P. 274-285.

Информация об авторах

Телеш Арина Александровна – аспирант кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ, врач-рентгенолог ОГБУЗ «Клиническая больница №1» E-mail: arina.doc@yandex.ru

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ОБЗОРЫ

УДК 616.126-002-08

3.1.20 Кардиология

DOI: 10.37903/vsgma.2022.4.22 EDN: WUPTOD

ОБЗОР РОССИЙСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ© Данилов А.И.¹, Сливкин М.Д.¹, Фоминых С.Г.², Шукиль Л.В.²¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²Омский государственный медицинский университет, Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12*Резюме*

Цель. Осветить вопросы диагностики, антимикробной терапии и хирургического лечения инфекционного эндокардита, представленные в клинических рекомендациях 2021 года.

Методика. На основании утвержденных рекомендаций представлены наиболее остро стоящие вопросы введения пациентов с инфекционным эндокардитом.

Результаты. В последние десятилетия увеличение регистрируемых случаев инфекционного эндокардита отмечается во многих странах. Главной причиной данной тенденции является увеличение количества и изменение соотношения основных факторов риска, среди которых наибольшее значение в большинстве стран в настоящее время имеет инъекционная наркомания и другие условия, способствующие систематическому нарушению целостности периферического сосудистого русла. Несмотря на успехи, достигнутые при ведении пациентов с инфекционным эндокардитом, летальность при этом заболевании остается достаточно высокой, составляя по данным отдельных источников более 20%.

Заключение. В статье освещены вопросы диагностики, антимикробной терапии и хирургического лечения инфекционного эндокардита, представленные в клинических рекомендациях 2021 года по ведению пациентов с инфекционным эндокардитом.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, микробиологическая диагностика, эхокардиография, антимикробная терапия

REVIEW OF RUSSIAN RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH INFECTIVE ENDOCARDITIS

Danilov A.I.¹, Slivkin M.D.¹, Fomin S.G.², Shukil L.V.²¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia²Omsk State Medical University, 12, Lenina St., 644019, Omsk, Russia*Abstract*

Objective. To highlight the issues of diagnosis, antimicrobial therapy and surgical treatment of infectious endocarditis presented in the clinical recommendations of 2021.

Methods. Based on the approved recommendations, the most pressing issues of the introduction of patients with infectious endocarditis are presented.

Results. In recent decades, an increase in reported cases of infective endocarditis has been observed in many countries. The main reason for this trend is an increase in the number and change in the ratio of the main risk factors, among which the most important in most countries is currently injecting drug addiction and other conditions that contribute to the systematic violation of the integrity of the peripheral vascular bed. Despite the success achieved in the management of patients with infective endocarditis, the mortality rate for this disease remains quite high, amounting to more than 20% according to individual sources.

Conclusions. The article highlights the issues of diagnosis, antimicrobial therapy and surgical treatment of infectious endocarditis, presented in the 2021 clinical guidelines for the management of patients with infectious endocarditis.

Keywords: infective endocarditis, microbiological diagnostics, echocardiography, antimicrobial therapy

Введение

Проблема инфекционного эндокардита (ИЭ) остро стоит во многих странах мира. Согласно данным современных исследований, заболеваемость ИЭ в ряде регионах достигает 10 случаев на 100 тыс. человек в год. При этом, несмотря на использование современных методов диагностики и применение схем рациональной антимикробной терапии (АМТ), летальность при данной патологии остается высокой [1, 6].

В этиологической структуре ИЭ ведущую роль играют грамположительные микроорганизмы, среди которых наиболее часто выделяют *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, коагулазонегативные стафилококки и *Enterococcus* spp. Преобладание *S. aureus* в структуре возбудителей ИЭ обуславливает острый характер инфекционного процесса и высокую частоту развития осложнений [2, 9].

Отечественные рекомендации по ведению пациентов с ИЭ 2021 г. несмотря на то, что представляют собой обобщение и анализ накопленных данных российских ученых, во многом опираются на данные зарубежных коллег в виду крайнего недостатка крупных исследований в отечественной клинической практике по данной проблеме.

Диагностика инфекционного эндокардита

Выраженность клинической картины ИЭ во многом определяется видом возбудителя, наличием соответствующих факторов риска. При этом в более чем в 90% отмечается лихорадка, сопровождающаяся потерей аппетита и веса. У более 85% пациентов отмечается шум в области сердца. Вместе с тем, периферические кожные проявления отмечаются достаточно редко вследствие раннего обращения пациентов за медицинской помощью.

Для установления диагноза ИЭ в качестве дополнительного малого критерия может быть использован только один маркер – ревматоидный фактор. В качестве показателей системной воспалительной реакции могут служить лейкоцитоз/лейкопения, повышение уровня С-реактивного белка и прокальцитонина [10].

В настоящее время при ведении пациентов с ИЭ рекомендуется использовать различные методы визуализации, в том числе мультиспиральную компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, радиоизотопные методы исследования, ключевая роль среди которых принадлежит эхокардиографии [6, 10].

Разрешающая диагностическая способность трансторакальной двухмерной эхокардиографии (ТТЭ) с использованием доплеровской техники составляет 80%. Применение трансэзофагеальной эхокардиографии (ТЭЭ) повышает чувствительность метода до 94%, поскольку при этом устраняется преграда для ультразвукового сигнала в виде подкожно-жирового слоя, ребер, воздуха в легких, а также обеспечивается непосредственная близость от исследуемого участка [6].

ТТЭ рекомендуется как средство визуализации первой линии при вероятном ИЭ, а также после завершения АМТ для оценки функции пораженного клапана. Вместе с тем, ТЭЭ рекомендуется проводить у пациентов с сочетанием высокой клинической вероятности ИЭ и отсутствием обнаружения патологических изменений в ходе проведения ТТЭ, а также в случае инфекционного поражения протезированных клапанов [7, 12].

Самым распространенным морфологическим проявлением ИЭ, визуализируемым в ходе проведения эхокардиографии, является формирование бактериальных вегетаций, наиболее характерным признаком которых является обнаружение грубых, нерегулярных Эхо-сигналов на створках клапанов [7, 8].

Следует подчеркнуть, что в последние годы увеличилось количество публикаций, свидетельствующих о потенциальной роли в диагностике ИЭ, компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Вместе с тем, на сегодняшний день данные методы исследования не вошли в рутинную практику и их применение при ИЭ в основном ограничено диагностикой тромбоэмболических осложнений, а также поиском истинного диагноза при лихорадке неясного генеза [4].

Наряду с эхокардиографией, ключевую роль в диагностике и в целом в ведении пациентов с ИЭ - играет бактериологическое исследование крови (БИК). Согласно правилам проведения БИК, следует проводить взятие образцов (включая, один аэробный и один анаэробный), каждый из

которых содержит не менее 10 мл крови, полученной из периферической вены с тщательным соблюдением стерильности. Рекомендуется взятие не менее 3 образцов крови объемом 10 мл с интервалом 30 минут. Принципиально важным, но не всегда соблюдаемым правилом является необходимость взятия образцов крови до назначения АМТ. Кроме того, желательнее проводить взятие образцов крови в момент повышения температуры, когда количество микробных клеток в крови максимально. Повторное проведение БИК рекомендуется через 48-72 часов с целью подтверждения положительного эффекта от проводимой АМТ [10].

Среди недавно появившихся методов идентификации микроорганизмов представляет интерес идентификация бактерий по пептидному спектру на основе матричной лазерной десорбционной ионизационной масс-спектрометрии. Эта технология позволяет выявлять возбудителя не только из колоний, выращенных на плотных питательных средах, но и путем прямой идентификации бактериальных колоний из первичной культуры крови [10].

Характеризуя практику проведения бактериологического исследования крови в Российской Федерации, следует отметить достаточно низкий уровень выделения этиологически значимых возбудителей. Так, в многоцентровом исследовании МАЭСТРО этиология установлена в 35,5% случаев ИЭ. Ключевое значение в данной ситуации имеет тот факт, что у подавляющего большинства пациентов, взятие образцов крови проводится после назначения АМТ [1].

Антимикробная терапия инфекционного эндокардита

Основной АМТ пациентов с ИЭ является как можно более раннее и длительное назначение антимикробных препаратов. При этом гораздо более предпочтительным считается применение препаратов с бактерицидной активностью [7].

Несмотря на отсутствие четких доказательств преимущества комбинированной терапии ИЭ над монотерапией, в ряде случаев именно рациональное сочетание антимикробных препаратов имеет принципиально важное значение. Согласно ряду литературных источников, комбинированный характер АМТ способствует профилактике рецидивов ИЭ и снижению длительности терапии. Вместе с тем, в соответствии с результатами исследования МАЭСТРО, комбинированная стартовая АМТ назначалась лишь в 41% случаев ИЭ [1].

Наиболее частыми комбинациями антимикробных препаратов при терапии пациентов с ИЭ являются сочетания β -лактамов антибиотиков и гликопептидов с аминогликозидами. В условиях того, что пациенты с ИЭ имеют потенциально полиорганную недостаточность, в том числе почечную, данные схемы вызывают опасения, связанные с риском развития нефропатии. Подтверждением этому служит тот факт, что в последнее время в медицинской литературе появляется все больше работ, в которых доказывается эффективность и снижение риска возникновения нежелательных лекарственных реакций при применении потенциально более безопасных комбинаций, прежде всего сочетания ампициллина с цефтриаксоном в отношении *Enterococcus faecalis* [13].

В связи с повышением роли *S. aureus* в этиологической структуре ИЭ и увеличением частоты бактериемии, вызванной MRSA, проведено большое количество исследований, затрагивающих вопрос сравнения одной из стандартных схем (ванкомицин + гентамицин) и даптомицина. Согласно большинству из них, даптомицин не уступает по эффективности стандартной схеме и его назначение при бактериемии, вызванной MRSA, является вполне оправданным. К его дополнительным преимуществам относятся отсутствие потенциальной нефротоксичности, а также гораздо меньший уровень резистентности *S. aureus* по сравнению с ванкомицином. Вместе с тем, высокая стоимость даптомицина и отсутствие дженериков на сегодняшний день существенно ограничивают частоту его назначения [10].

Следует отметить, что, несмотря на многообразие факторов риска, грамотрицательные микроорганизмы, за исключением бактерий группы НАСЕК, являются нетипичными возбудителями ИЭ. В случае же выделения последних препаратом выбора является цефтриаксон, длительность назначения которого при поражении нативных клапанов составляет 4 недели, при поражении протезированных клапанов – 6 недель [9].

Парентеральный путь введения антимикробных препаратов при терапии ИЭ более предпочтительный. Однако, в ряде случаев, например, у лиц, длительно имеющих в анамнезе инъекционную наркоманию, этот путь введения может быть затруднен из-за генерализованного поражения сосудистого русла. В таком случае рекомендовано назначение ципрофлоксацином (750

мг дважды в день) в сочетании с рифампицином (300 мг дважды в день), при условии неосложненного течения ИЭ, вызванного штаммом *S. aureus*, чувствительным к обоим препаратам и возможности тщательного контроля приверженности пациента к лечению [11].

Хирургическое лечение инфекционного эндокардита

В связи с высоким риском осложнений при ИЭ, по данным ряда авторов в хирургическом лечении нуждаются до 50% пациентов, перенесших ИЭ.

Большинство специалистов считают, что оперативное лечение позволяет избежать резкого прогрессирования сердечной недостаточности и разрушения клапанного аппарата сердца, а также снизить вероятность тромбоэмболических осложнений. Вместе с тем, проведение данного лечения во время активной фазы сопряжено существенными рисками, прежде всего у коморбидных пациентов. В связи с этим, проведение оперативного лечения у пациентов с ИЭ в значительной степени носит индивидуальный характер.

Пациентам с ИЭ и паравальвулярными абсцессами, псевдоаневризмами и фистулами (наиболее частая причина неконтролируемого течения инфекции) рекомендовано срочное (неотложное) хирургическое лечение [3].

У пациентов с ИЭ после хирургического лечения имеется высокий риск развития осложнений в послеоперационном периоде. Среди наиболее частых осложнений ИЭ в послеоперационном периоде выделяют: тяжелую коагулопатию, требующую динамического контроля и коррекции; рестернотомию ввиду кровотечения или тампонады сердца; инсульт; синдром малого сердечного выброса; пневмонию и атриовентрикулярные блокады после радикальной резекции абсцесса корня аорты.

Заключение

ИЭ может возникнуть в любом возрасте, в том числе у детей. В то же время, в большинстве современных исследований отмечена тенденция постепенного увеличения количества пожилых пациентов с большей предрасположенностью лиц мужского пола.

Современная диагностика ИЭ основывается на предложенных в 1994 г. и впоследствии дополненных Duke-критериях, согласно которым ключевая роль в установлении диагноза ИЭ отводится визуализирующим и микробиологическим методам. Следует подчеркнуть, что эхокардиография зачастую становится методом, определяющим лечебную тактику. Так, обнаружение абсцесса фиброзного кольца, фистул между камерами сердца, раннего ИЭ протезированного клапана, гемодинамически значимых парапротезных фистул или признаков частичного отрыва протеза служит показанием к проведению хирургического вмешательства.

Принятие решения о выборе тактики ведения таких пациентов, когда сосуществуют показания и противопоказания к кардиохирургическому лечению, сложны и должны приниматься в контексте междисциплинарного взаимодействия специалистов разного профиля.

Литература (references)

1. Данилов А.И., Козлов Р.С., Козлов С.Н., Дехнич А.В. Практика ведения пациентов с инфекционным эндокардитом в Российской Федерации // Антибиотики и химиотерапия. – 2017. – Т.62, №1-2. – С. 7-11. [Danilov A.I., Kozlov R.S., Kozlov S.N., Deknich A.V. *Antibiotiki i himioterapiya*. Antibiotics and chemotherapy. – 2017. – V.62, N1-2. – P. 7-11. (in Russian)]
2. Данилов А.И., Козлов Р.С., Лямец Л.Л. Структура факторов риска инфекционного эндокардита в Российской Федерации // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т.17, №4. – С. 113-117. [Danilov A.I., Kozlov R.S., Lymets L.L. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical academy. – 2018. – V.17, N4. – P. 113-117. (in Russian)]
3. Anguera I., Miro J.M., Evangelista A., Cabell C.H. et al. Periannular complications in infective endocarditis involving native aortic valves // American Journal of Cardiology. – 2006. – N98. – P. 1254-1260.

4. Bertagna F., Giubbini R., Treqlia G. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: suggestions to increase diagnostic accuracy // Journal of the American College Cardiology. – 2014. – V. 63, N4. – P. 378-379.
5. Branham R., Finley A.C., Abernathy J.H. Using transesophageal echocardiography to assess cardiovascular implantable electronic device endocarditis // Anesthesia and Analgesia. – 2015. – V.120, N5. – P. 1008-1010.
6. Dayer M.J., Jones S., Prenderqast B. et. al. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis // Lancet. – 2015. – V.385. – P. 1219-1228.
7. Durack D., Lukes D.K., Bright D.K. et. al. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service // American Journal of Medicine. – 1994. – V.96, N3. – P. 200-209.
8. Erwin J.P., Otto C.M. Infective endocarditis: old problem, new guidelines and still much to learn // Heart. – 2014. – V.100, N13. – P. 996-998.
9. Fitzsimmons K., Bamber A.I., Smalley H.B. Infective endocarditis: changing aetiology of disease // British Journal of Biomedical Science. – 2010. – V. 67, № 1. – P. 35-41.
10. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J. et. al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM) // European Heart Journal. – 2015. – V.36(44). – P. 3075-3128.
11. Iversen K., Host N., Bruun N.E. et. al. Partial oral treatment of endocarditis // American Heart Journal. – 2013. – V.165, N2. – P. 116-122.
12. Li J., Sexton D.J., Mick N. et. al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis // Clinical Infectious Disease. – 2000. – V.30, N4. – P. 633-638.
13. Pericas J.M., Cervera C., del Rio A. et. al. Changes in the treatment of Enterococcus faecalis infective endocarditis in Spain in the last 15 years: from ampicillin plus gentamicin to ampicillin plus ceftriaxone // Clinical Microbiology and Infection. – 2014. – V.20, N12. – P.1075-1083.

Информация об авторах

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

Сливкин Максим Дмитриевич – врач-клинический фармаколог ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер». E-mail: maksonlongboy1994@gmail.com

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

Шукиль Людмила Владимировна – доктор фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: stella_fominyh@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.62-003.7-053.2

3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2022.4.23 EDN: XAURXR

«РАЗЛОЖИТЬ ПО ПОЛОЧКАМ»: ВЛИЯНИЕ ГОРМОНОВ ГРУДНОГО МОЛОКА (ЛЕПТИНА, ГРЕЛИНА, ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА-1, АДИПОНЕКТИНА) НА ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ© Шпаковская К.С.¹, Легонькова Т.И.¹, Штыкова О.Н.¹, Шилина Н.М.²¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Россия, 109240, Москва, Устьинский проезд, 2/14*Резюме*

Цель. Изучить особенности влияния гормонов грудного молока, обладающих метаболическим эффектом, на показатели физического развития детей первых лет жизни, как предиктора развития ожирения.

Методика. Выполнен обзор литературы с целью предоставления обновленной информации о влиянии лептина, грелина, инсулиноподобного фактора роста-1, адипонектина содержащихся в грудном молоке на рост и состав тела младенцев и детей.

Результаты. С помощью электронных ресурсов и баз PubMed, E-library и ключевых слов «лептин», «грелин» «инсулиноподобный фактор роста-1», «адипонектин» найдено 220 систематических обзоров. Рассматривались только полнотекстовые версии. В литературном обзоре были представлены исследования, изучающие влияние гормонов грудного молока на антропометрические показатели детей. Список рассматриваемых источников сузился до 29.

Заключение. Представлены данные современной научной литературы о влиянии гормонов грудного молока, обладающих метаболическим эффектом: лептина, грелина, инсулиноподобного фактора роста-1, адипонектина на показатели физического развития детей первых лет жизни, как предиктора развития ожирения. Рассмотрено происхождение гормонов молока, механизмы и пути их проникновения в организм новорожденного, влияние на здоровье и дальнейшее развитие ребенка.

Ключевые слова: грудное молоко, гормоны, естественное вскармливание, ожирение

"SORT IT OUT": THE IMPACT OF BREAST MILK HORMONES (LEPTIN, GHRELIN, INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1, ADIPONECTIN) ON THE PHYSICAL DEVELOPMENT OF CHILDRENShpakovskaya K.S.¹, Legonkova T.I.¹, Shtykova O.N.¹, Shilina N.M.²¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia²Federal Research Center for Nutrition and Biotechnology, 2/14, Ustinsky Proezd, 109240, Moscow, Russia*Abstract*

Objective. To study the peculiarities of the effect of breast milk hormones having a metabolic effect on the indicators of physical development of children in the first years of life as a predictor of the development of obesity.

Methods. A review of the literature was carried out in order to provide updated information on the effect of leptin, ghrelin, insulin-like growth factor-1, adiponectin contained in breast milk on the growth and body composition of infants and children.

Results. The data of the modern scientific literature on the influence of breast milk hormones with metabolic effect: leptin, ghrelin, insulin-like growth factor-1, adiponectin on the physical development of children in the first years of life as a predictor of obesity development are presented. The origin of milk hormones, mechanisms and ways of their penetration into the newborn's body, the impact on the health and further development of the child are considered.

Conclusion. The review presents the data of modern scientific literature on the effect of breast milk hormones with a metabolic effect: leptin, ghrelin, insulin-like growth factor-1, adiponectin on the physical development of children in the first years of life, as a predictor of the development of obesity. The origin of milk hormones, the mechanisms and ways of their penetration into the newborn's body, the impact on the health and further development of the child are considered.

Keywords: breast milk, hormones, breastfeeding, obesity

Введение

Грудное молоко (ГМ) – уникальная «живая» ткань, обладающая сложным составом, превосходящая по биологической ценности все продукты питания, встречающиеся в природе [5]. Женское молоко является идеальным источником питания для грудного ребенка, с целью максимального удовлетворения потребностей растущего организма за счет адаптации содержания в нем макро- и микронутриентов, а также биоактивных компонентов [8]. Относительно недавно интерес ученых был сосредоточен на гормонах грудного молока, регулирующих аппетит и энергетический баланс в организме: лептин, грелин, инсулиноподобный фактора роста-1, адипонектин, а также взаимосвязь отсроченных механизмов развития ожирения и показателей физического развития детей [12]. В литературе имеются противоречивые результаты о потенциальной роли лептина, грелина, инсулиноподобного фактора роста-1, а также адипонектина в моделировании роста, распределения жировой массы, что способно оказать воздействие на прогнозирование здоровья детского населения [3, 2, 6, 10]. В связи с чем необходимы дальнейшие исследования, для уточнения роли этих биоактивных компонентов в метаболических процессах.

Грудное молоко является единственной видоспецифичной пищей, адаптированной для удовлетворения потребностей грудных детей за счет содержания в нем макро- и микронутриентов и биоактивных компонентов в зависимости от ряда гетерогенных факторов: гестационного возраста при рождении, веса при рождении, пола новорожденного, веса роженицы, характера питания будущей матери и т.д. [5, 8, 11, 12]. Необходимо отметить, что меняющийся состав ГМ позволяет передавать сигналы от матери к младенцу во время лактации [8, 13], что также позволяет формировать прочные устойчивые связи программирования питанием. В настоящее время имеются доказательства важности грудного вскармливания в профилактике хронических заболеваний, особенно ожирения и диабета, а также сердечно-сосудистых факторов риска [4, 10, 11]. Объясняется это наличием большого количества биологически активных веществ в составе грудного молока, в том числе и регуляторных. Среди полезных эффектов для здоровья, связанных с длительным грудным вскармливанием, сообщалось о снижении риска развития избыточного веса и ожирения на 13% и более [7, 9]. Поэтому дальнейшее изучение факторов, способствующих регуляции аппетита у младенцев и программированию метаболизма в долгосрочной перспективе, имеет решающее значение для разработки адекватных стратегий, направленных на профилактику ожирения [1, 2, 11, 13]. Однако сложность состава женского молока и синергетические механизмы, ответственные за его биологические эффекты, еще до конца не разгаданы [4, 5, 10].

Одним из пептидных гормонов, синтезируемых в адипоцитах белой жировой ткани и оказывающих анорексигенный и подавляющий аппетит эффект является лептин. Уровень лептина снижается от переднего до заднего молока и повышается со 2-го до 6-го мес. лактации. Высокий уровень лептина (ассоциирован с высоким индексом массы тела у матери) ведет к снижению набора массы, «медлительности кормления», укорочению периода приема пищи [5, 7, 13].

Грелин представляет собой пептид из 28 аминокислот, оказывающий стимулирующее аппетит действие (орексигенный эффект), способствует улучшению набора массы тела, стимуляции гормона роста, адипогенеза, регуляции массы и роста, желудочной моторики и кислотообразования, модуляции секреции инсулина, регуляции иммунной системы, улучшению сна. Уровень грелина значительно повышается от переднего к заднему молоку, но снижается в течение лактации [5, 10, 13]. Самые высокие уровни инсулиноподобного фактора роста – 1 (ИФР – 1) обнаруживаются в молозиве, затем уровень его неуклонно падает в течение становления лактации. Присутствие данного гормона увеличивает тканевой рост, предупреждает атрофию кишечника, а также увеличивает шансы выживания энтероцитов после кишечного повреждения [5, 12]. Гормон адипонектин регулирует метаболизм липидов и глюкозы. Имеет 3 активные формы, его основные функции: улучшает чувствительность к инсулину, улучшает оксидацию жирных кислот, снижает продукцию глюкозы печенью, обладает противовоспалительными свойствами, ингибирует провоспалительные сигналы на клетках эндотелия. Способен снижать эффект лептина, удлинять процесс прохождения пищи через желудок [9] (табл. 1).

Цель исследования – изучить особенности влияния гормонов грудного молока, обладающих метаболическим эффектом, на показатели физического развития детей первых лет жизни, как предиктора развития ожирения.

Таблица 1. Гормоны ГМ и их основные функции

Гормон	Год открытия/ год обнаружения в грудном молоке	Рецептор	Основные функции
Лептин	1994/1997	Об-рецептор	Анорексигенный эффект
Грелин	1999/2006	Рецептор секретатора гормона роста -1а	Орксигенное действие; стимуляция секреции GH; стимуляция кислотной секреции и моторики желудка
ИФФ – 1	1950/1984	IR IGF-IR IGF-IR рецептор, связанный с рецептором инсулина, IR-IGF-IR гибридный рецептор	Медиатор эффектов гормона роста; роль в регуляции постнатального роста человека с позднего младенчества и далее
Адипонектин	1995/2006	Адипо-R1 Адипо-R2	Улучшение чувствительности к инсулину, увеличение метаболизма жирных кислот, противовоспалительные и антиатерогенные свойства

Методика

Выполнен обзор литературы с целью предоставления обновленной информации о влиянии лептина, грелина, инсулиноподобного фактора роста-1, адипонектина содержащихся в грудном молоке на рост и состав тела младенцев и детей.

С помощью электронных ресурсов и баз PubMed, e-library и ключевых слов «лептин», «грелин» «инсулиноподобный фактор роста-1», «адипонектин» найдено 220 систематических обзоров. Рассматривались только полнотекстовые версии. В литературном обзоре были представлены исследования, изучающие влияние гормонов грудного молока на антропометрические показатели детей. Список рассматриваемых источников сузился до 29.

Результаты исследования

Связи между ожирением матери и концентрациями гормонов ГМ (лептина и адипонектина) представлены в работе Sambavi Kuganathan с соавт. Изучались концентрации лептина и адипонектина в грудном молоке кормящих женщин ($n = 59$) на 2-м, 5-м, 9-м и 12-м месяце лактации. Процент жировой массы матерей (FM) измеряли с помощью биоимпедансной спектроскопии. Более высокий материнский % FM был связан с более высокими концентрациями лептина как в цельном грудном молоке, так и в обезжиренном ГМ. Концентрации адипонектина не были связаны с % FM. Концентрации адипонектина и лептина в цельном молоке существенно не различались в течение первого года лактации. Эти данные свидетельствуют о том, что уровень ожирения матери во время лактации может влиять на раннее программирование аппетита у детей, находящихся на грудном вскармливании, путем модуляции концентрации компонентов грудного молока [21].

Xinting Yu с соавт. в своем исследовании показали, что индекс массы тела (ИМТ) матери и гестационный сахарный диабет матери являются важными факторами, определяющими концентрацию гормонов грудного молока. Адипонектин, переносимый с молоком, определяется метаболическим статусом матери и играет независимую понижающую роль в раннем развитии ребенка [29].

P.A.Badillo-Suárez с соавт. в своей статье показала, что метаболические гормоны грудного молока, такие как лептин, грелин, адипонектин и инсулиноподобный фактор роста-1 были обнаружены в молоке женщин с нормальным весом и могут влиять на энергетический баланс, поскольку они могут активировать орксигенные или анорексигенные пути в зависимости от энергии. По этой причине грудное вскармливание может играть важную роль в концепции «программирования питанием» и риском развития ожирения в детском возрасте [14].

Конь И.Я. с соавт. оценили 103 пары мать-младенец в течение первых трех месяцев лактации и выявили достоверно более высокую концентрацию ИФР-1 у младенцев с высокой прибавкой в весе, чем у младенцев с низкой и нормальной прибавкой в весе на всех точках исследования. Содержание лептина и грелина в ГМ, демонстрировало аналогичное поведение на двух и трех месяцах лактации и на одном и двух месяцах лактации соответственно. Одной из причин высокой

прибавки в весе у детей, находящихся на грудном вскармливании, может быть повышенный уровень исследуемых гормонов в грудном молоке [20]. В другом исследовании Uluç Yiş с соавт. наблюдали положительные корреляции только при анализе гормонов лептина и грелина, взятых в сыворотке крови младенцев, в частности, между грелином и толщиной кожной складки на трицепсе, а также лептином и весом, толщиной кожной складки на трицепсе и увеличением веса в возрасте трех месяцев [27].

Young В.Е. с соавт. провели исследование 41 здорового доношенного ребенка, получавших в питании исключительно грудное молоко на протяжении 4-х месяцев, с целью оценки компонентов ГМ (лептина, адипонектина, грелина), которые связаны с ростом младенца и могут влиять на отложение жировой массы в течение первых четырех месяцев жизни. Была обнаружена обратная связь между содержанием адипонектина в ГМ и скоростью увеличения отложения жировой ткани [28]. Nunes M. с соавт. в исследовании показала, что значительное снижение уровней лептина из молозива в зрелое грудное молоко характерно для матерей, чьи дети имели малый гестационный возраст к моменту рождения. Индекс массы тела матери коррелировал как с лептином, так и с инсулином, но не с адипонектином. Уровень инсулина отрицательно коррелировал с увеличением веса ребенка от рождения до одного месяца. Кроме того, был подтвержден догоняющий рост у младенцев малого гестационного возраста в течение первого месяца жизни [23].

В исследованиях D.A.Fields с соавт. продемонстрировано влияние ИМТ матери и стадии лактации на уровень лептина. Уровень гормона лептина определялся у 37 младенцев, находящихся на исключительно грудном вскармливании в период 1 и 6 месяцев. Установлена связь лептина с ИМТ женщины. Так, у матерей с избыточным ИМТ и ожирением уровень лептина в ГМ был выше более чем на 95% и 300% (соответственно), чем у матерей с нормальным весом. Также была обнаружена обратная связь между уровнями лептина и длиной тела ребенка на 1-ом месяце, процентным содержанием жира и общей массой жира, а также массой тела на 6-ом месяце [18].

В исследовании канадских ученых D. Chan с соавт. оценивалась взаимосвязь между адипонектином и лептином ГМ с составом тела детей. Было обследовано 430 пар мать–младенец. Результаты показали обратную корреляцию между содержанием лептина в грудном молоке и соотношением веса к длине тела ребенка (в возрасте четырех месяцев и 1 года). Более высокие концентрации лептина были связаны с более низким уровнем соотношения массы к длине тела. Примечательно, что не было обнаружено существенной связи между концентрациями адипонектина в ГМ и составом массы тела младенцев [17]. S. Brunner с соавт. в своем исследовании на 118 младенцах показали, что более высокие уровни адипонектина в грудном молоке связаны с большей прибавкой в весе и более высокой жировой массой у потомства до 2 лет [15]. Marhazlina Mohamad с соавт. провели исследование гормонов адипонектина и лептина в 155 парах мать-младенец при рождении, в 2 месяца, в 6 месяцев и после 1 года жизни. Для изучения связи между адипонектином и лептином материнской сыворотки и грудного молока и развитием ожирения у младенцев был проведен анализ с множественной линейной регрессией (MLR). Модели MLR показали, что в течение первого года, по мере увеличения адипонектина в сыворотке крови матери и грудном молоке, вес ребенка, индекс массы тела по возрасту и окружность живота значительно уменьшались. Адипонектин материнской сыворотки и / или грудного молока был связан с развитием ожирения у младенцев первого года жизни [22]. G. Cesur с соавт. исследовали взаимосвязь между содержанием грелина в образцах ГМ и сыворотки крови 25 пар мать-младенец с антропометрией в точках приложения 1 месяц и 4 месяца жизни. В результате полученных данных, было установлено, что уровень грелина положительно коррелировал с увеличением веса младенцев на протяжении всего исследования. Авторы предположили, что грелин в грудном молоке связан с ростом младенцев в раннем послеродовом периоде. Источником этого пептида в грудном молоке, вероятно, являются как сыворотка матери, так и сама ткань молочной железы [16].

В. Усаг с соавт. сравнили начальные и конечные концентрации лептина в молоке, чтобы выяснить, действует ли лептин как фактор сытости. Образцы венозной крови были получены от 18 здоровых кормящих женщин в возрасте от 17 до 42 лет и их 3-120-дневных детей. Образцы грудного молока отбирали непосредственно перед и сразу после сосания, когда младенец самостоятельно прекращал сосать. Тем не менее, не было обнаружено различий между уровнями лептина в образцах ГМ, оцененных на двух этапах кормления грудью. Кроме того, не было обнаружено связи между концентрациями лептина как в ГМ, так и в материнской плазме и массой тела младенцев, ИМТ, толщиной кожной складки. Авторы предположили, что лептин не способствует развитию чувства насыщения в конце кормления грудью [25].

Jessica G. Woos с соавт. в течение 6 месяцев проводили исследование двух параллельных продольных когорт младенцев, находящихся на грудном вскармливании. Были проанализированы

45 пар мать-младенец из Цинциннати (Огайо) и 277 пар мать-младенец из Мехико (Мексика). Все участники были здоровыми, доношенными детьми, которых кормили грудью не менее 1 месяца. Ежемесячные образцы молока до 6 месяцев анализировались на адипонектин с помощью радиоиммунологического анализа. Данные свидетельствуют о том, что адипонектин молока может играть определенную роль в раннем росте и развитии детей, находящихся на грудном вскармливании. Так, в течение первых 6 месяцев более высокий уровень адипонектина в молоке был связан с более низким Z-показателем веса для возраста младенцев (ожирением) [26].

F. Savino с соавт. изучали корреляцию между индексом массы тела матери и ребенка, значениями лептина в сыворотке крови и концентрацией лептина в грудном молоке у 58 здоровых младенцев и их материей с помощью радиоиммунологического анализа (RIA). В ходе исследования авторы пришли к выводу, что значения лептина в сыворотке крови младенцев положительно коррелировали с ИМТ младенцев и лептином грудного молока. Данные результаты подтверждают высокий риск ожирения в более позднем возрасте [24].

Miranda de Jong с соавт. провели исследование на двух группах новорожденных детей: первую группу составили 41 ребенка с очень низкой массой тела при рождении, а вторую группу - 64 доношенных ребенка с нормальной массой тела. Антропометрия проводилась при всех посещениях амбулаторной клиники. Инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) и инсулин измеряли в образцах крови, взятых в возрасте 6 месяцев и 2 года (дети с очень низкой массой тела при рождении) и в 3 месяца, 1 и 2 года (доношенные дети). В течение первых 2 лет жизни параметры роста у детей с очень низкой массой тела при рождении были ниже, чем у доношенных детей, но разница в длине значительно уменьшается. В течение первых 2 лет жизни ИФР-1 выше у детей с очень низкой массой тела при рождении, по сравнению с доношенными детьми. В обеих группах существует значительная взаимосвязь между ИФР-1 и изменением длины и веса в течение первых 2 лет жизни, а также между инсулином и изменением общего жира в организме. Авторы пришли к выводу, что более высокие уровни ИФР-1 у детей с очень низкой массой тела при рождении в раннем детстве, вероятно, играют важную роль в догоняющем росте в длину [19].

Заключение

Одним из механизмов, с помощью которого грудное вскармливание может защитить от развития детского ожирения, является активность компонентов грудного молока, одним из которых являются гормоны, отвечающие за аппетит и энергетический баланс. Неоднозначные данные исследований, представленные в этом обзоре, могут быть объяснены совокупностью ряда факторов, влияющих на темпы роста и развития детей в первые годы жизни. Необходимы дальнейшие исследования для определения специфической роли гормонов грудного молока (лептина, грелина, ИФР-1 и адипокинов).

Литература (references)

1. Гмошинская М. В., Конь И. Я., Шилина Н. М. и др. Физическое развитие детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании, в зависимости от индекса массы тела матерей // Вопросы питания. – 2015. – Т.84, №3. – С. 99. [Gmoshinskaya M. V., Kon' I. YA., SHilina N. M. i dr. *Fizicheskoe razvitiie detei, nahodyashchihsya na isklyuchitel'no grudnom vskarmliivanii, v zavisimosti ot indeksa massy tela materei* // Voprosy pitaniya. – 2015. – V.84, N.3. – P. 99. (in Russian)]
2. Гречкина А. Е., Соломаха А. Ю. Избыточное увеличение массы тела в первом полугодии жизни у детей грудного возраста, находящихся на грудном вскармливании // Children's Medicine of the North-West. – 2022. – Т.10, №1. С. 82-7. [Grechkina A. E., Solomaha A. YU. *Izbytochnoe uvelichenie massy tela v pervom polugodii zhizni u detei grudnogo vozrasta, nahodyashchihsya na grudnom vskarmliivanii* // Children's Medicine of the North-West. – 2022. – V.10, N.1. – P. 82-87. (in Russian)]
3. Гудошников В. И. Роль гормонов в перинатальном и раннем постнатальном развитии: возможное участие в явлениях импринтинга/программирования // Онтогенез. – 2015. – Т.46, №5. – С.285. DOI: 10.7868/S0475145015050067. [Gudoshnikov V.I. *Rol' gormonov v perinatal'nom i rannem postnatal'nom razvitiie: vozmozhnoe uchastie v yavleniyah imprintinga/programmirovaniya* // Ontogenez. – 2015.; – V.46, N.5. – P. 285. DOI: 10.7868/S0475145015050067. (in Russian)]
4. Дадаева В. А., Александров А. А., Орлова А. С., Драпкина О. М. Роль грудного вскармливания в профилактике избыточной массы тела и ожирения у детей и подростков // Профилактическая медицина. – 2019. – Т.22, №5. – С. 125-130. DOI: 10.17116/profmed201922051125. [Dadaeva V. A., Aleksandrov A. A.,

- Orlova A. S., Drapkina O. M. *Rol' grudnogo vskarmlivaniya v profilaktike izbytochnoi massy tela i ozhireniya u detei i podrostkov // Profilakticheskaya meditsina.* – 2019. – V.22, N.5. – P. 125-30. DOI: 10.17116/profmed201922051125. (in Russian)]
5. Захарова И. Н., Мачнева Е. Б., Облогина И. С. Грудное молоко – живая ткань! Как сохранить грудное вскармливание? // Медицинский совет. – 2017. – №19. – С. 24-29. DOI 10.21518/2079-701X-2017-19-24-29. [Zaharova I. N., Machneva E. B., Oblogina I. S. *Grudnoe moloko – zhivaya tkan'! Kak sohranit' grudnoe vskarmlivanie? // Meditsinskii sovet.* – 2017. – №19. – С. 24-29. DOI 10.21518/2079-701X-2017-19-24-29. (in Russian)]
 6. Лебедева Е. Н., Афонина С. Н. Полифункциональность адипокинов грудного молока (обзор литературы) // Оренбургский медицинский вестник. – 2017. – Т.1, №17. – С. 4-11. [Lebedeva E. N., Afonina S. N. *Polifunktional'nost' adipokinov grudnogo moloka (obzor literatury) // Orenburgskii meditsinskii vestnik.* – 2017. – V.1, N.17. – P. 4-11. (in Russian)]
 7. Лебедева Е. Н., Мачнева И. В., Карнаухова И. В. Лептин грудного молока как один из ранних факторов метаболического программирования // Оренбургский медицинский вестник. – 2022. – Т.10, №2. – С. 38-40. [Lebedeva E. N., Machneva I. V., Karnauhova I. V. *Leptin grudnogo moloka kak odin iz rannih faktorov metabolicheskogo programmirovaniy // Orenburgskii meditsinskii vestnik.* – 2022. – V.10, N.2. – P. 38-40. (in Russian)]
 8. Орлова С. В. Молочный допинг // StatusPraesens. Педиатрия и неонатология. – 2020. – Т.1, №66. – С. 59-63. [Orlova S. V. *Molochnyi doping. // StatusPraesens. Pediatriya i neonatologiya.* – 2020. – V.1, N.66. – P.59-63. (in Russian)]
 9. Прилуцкая В. А., Солнцева А. В. Современные представления о влиянии адипоцитокинов грудного молока на рост и развитие детей первых месяцев жизни (обзор литературы) // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2016. – Т.6, №3. – С. 367-79. [Prilutskaya V. A., Solntseva A. V. *Sovremennye predstavleniya o vliyaniy adipotsitokinov grudnogo moloka na rost i razvitie detei pervyh mesyatshev zhizni (obzor literatury) // Reproductivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa.* – 2016. – V.6, N.3. – P. 367-79. (in Russian)]
 10. Прилуцкая В. А., Сукало А. В., Пискун Т. А., Дашкевич Е. И. Грелин у новорожденных детей: взаимосвязи с антропометрическими показателями, уровнями лептина, инсулиноподобного фактора роста-1 и инсулина // Педиатрия. Восточная Европа. – 2021. – Т.9, №4. – С. 543-58. DOI: 10.34883/PI.2021.9.4.004. [Prilutskaya V. A., Sukalo A. V., Piskun T. A., Dashkevich E. I. *Grelin u novorozhdennykh detei: vzaimosvyazi s antropometricheskimi pokazatelyami, urovnyami leptina, insulinopodobnogo faktora rosta-1 i insulina // Pediatriya. Vostochnaya Evropa.* – 2021. – V.9, N.4. – P. 543-58. DOI: 10.34883/PI.2021.9.4.004. (in Russian)]
 11. Смирнова Н. Н., Хавкин А. И., Новикова В. П. и др. Состав грудного молока при ожирении матери: влияние на развитие ребенка // Вопросы практической педиатрии. – 2022. – Т.17, №1. – С. 167-76. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-1-167-176. [Smirnova N. N., Havkin A. I., Novikova V. P. [i dr.] *Sostav grudnogo moloka pri ozhireniy materi: vliyanie na razvitie rebenka // Voprosy prakticheskoi pediatrii.* – 2022. – V.17, N.1. – P. 167-76. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-1-167-176. (in Russian)]
 12. Чагарова С. А., Лисова И. М., Анфиногенова О. И. Гормональные компоненты грудного молока и их физиологическое значение // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – Т.14, №1. – С. 127-130. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14068. [Chagarova S. A., Lisova I. M., Anfinogenova O. I. *Gormonal'nye komponenty grudnogo moloka i ih fiziologicheskoe znachenie // Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza.* – 2019. – V.14, N.1. – P.127-30. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14068. (in Russian)]
 13. Шилина Н. М., Селиванова Г. М., Тимошина И. В. и др. Сравнительное изучение течения и исхода беременности и родов и содержания гормонов, регулирующих энергетический гомеостаз, в крови и молозиве женщин Московского региона с нормальной и избыточной массой тела // Вопросы питания. – 2016. – Т.85, №2. – С. 174. [Shilina N. M., Selivanova G. M., Timoshina I. V. [i dr.] *Sravnitel'noe izuchenie techeniya i ishoda beremennosti i rodov i sodержaniya gormonov, reguliruyushchih energeticheskii gomeostaz, v krovi i molozive zhenshchin Moskovskogo regiona s normal'noi i izbytochnoi massoi tela. Voprosy pitaniya.* 2016; 85 (2): 174. (in Russian)]
 14. Badillo-Suarez P. A., Rodriguez-Cruz M., Nieves-Morales H. The effect of metabolic hormones secreted in human breast milk on the nutrition program for childhood obesity // J Breast neoplasia Biol. – 2017 – V.22, N.3. – P. 171-91. DOI: 10.1007 / s10911-017-9382.
 15. Brunner S., Schmid D., Zang K. et al. Leptin and adiponectin of breast milk in relation to the body composition of an infant under 2 years of age // Pediatrician Obes. – 2015. – V.10, N.1. – P. 67-73. DOI: 10.1111 / j.2047-6310.2014.222
 16. Cesur G., Ozguner F., Yilmaz N., Dundar B. The relationship between ghrelin and adiponectin levels in breast milk and infant serum and infant growth in the early postpartum period // Journal of Physiological Sciences. – 2012. – V.62, N.3. P. 185-190. DOI: 10.1007 / s12576-012-0193.

17. Chan D., Goruk S., Becker A.B. et al. Adiponectin, leptin and insulin in breast milk: the relationship with the characteristics of the mother and the composition of the infant's body in the first year of life // *Int J Obes (Lond)*. – 2018. – Т.42, N.1. – P. 36-43. DOI: 10.1038 / ijo.2017.189.
18. Fields D.A., Demerat E.U. The relationship of insulin, glucose, leptin, IL-6 and TNF- α in human breast milk with the growth and composition of the infant's body // *Pediatr Obes*. – 2012. – V.7, N.4. – P. 304-12. DOI: 10.1111 / j.2047-6310.2012.00059.
19. de Jong M., Kranendonk A., Twisk Y. V., van Weissenbruch M. M. IGF-I and the relationship with growth in infancy and early childhood in children with very low birth weight and full-term children // *PLoS One*. – 2017. – V.12, N.2. C.171-175. DOI: 10.1371/journal.pone.0171650.
20. Kon I. Yu., Shilina N. M., Gmshinskaya M. V., Ivanushkina T. A. Investigation of IGF-1, leptin, ghrelin and adiponectin levels in breast milk as possible causes of high weight gain in breastfed children // *Ann Inside*. – 2014. – V.65, N.4. – P. 317-323. DOI: 10.1159/000367998.
21. Kuganantan S., Gridneva Z., Lai K. T., Hepworth A. R., Mark P. J., Kakulas F., Geddes D. T. Associations between the composition of the mother's body and appetite hormones and macronutrients in breast milk // *Nutrients*. – 2017. – V.9, N.3. P. 252. DOI: 10.3390 / nu9030252.
22. Mohamad M., Loi S.L., Lim Pi. et al. Adiponectin of maternal serum and breast milk: the relationship with the development of obesity in infants // *Int J Environ Res Public Health*. – 2018. – V.15, N.6. – P. 1250. DOI: 10.3390 / ijerph15061250.
23. Nunes M., da Silva K.H., Bosa V.L. et al. Can a noticeable decrease in the level of leptin and insulin from colostrum into mature milk contribute to an early acceleration of the growth of children with CAA? // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2017. – V.17. – P. 410. DOI: /10.1186 s12884-017-1593-0
24. Savino F., Sardo A., Rossi L. et al. Mother and Infant Body Mass Index, Breast Milk Leptin and Their Serum Leptin Values // *Nutrients*. – 2016. – V.8, N.6. – P. 383. DOI: 10.3390 / nu8060383.
25. Uchar B., Kirel B., Bor O. et al. Leptin concentrations in breast milk in initial and final milk samples: relationship with leptin concentrations in mother and child plasma, obesity, serum glucose, insulin, lipids and lipoproteins // *J Pediatr Endocrinol Metab*. – 2000. – V.13, N.2. – P. 149-156. DOI: 10.1515 / jpem.2000.13.2.149.
26. Wooc J.J., Guerrero Jr., Altay M. et al. Breast milk adiponectin is associated with infant growth in two independent cohorts // *Breastfeed Med*. – 2009. – V.4, N.2. – P. 101-109. DOI: 10.1089 / bfm.2008.0137.
27. Yiş U., Oztürk Y., Şişman A.R. et al. Büyükgebiz B. The relationship of ghrelin, leptin and insulin levels in blood serum with the growth and feeding characteristics of breastfed children compared with artificially fed children // *Turk J Pediatr*. – 2010. – V.52, N.1. – P. 35-41.
28. Young B.E., Levek C., Reynolds R.M. et al. Bioactive components in breast milk are differently associated with the rate of deposition of lean and fat mass in infants from mothers with normal or increased BMI // *Pediatr Obes*. – 2018. – V.13, N.10. – P. 598-606. DOI: 10.1111 / ijo.12394.
29. Yu H., Rong S.S., Sun H. et al. Associations of adiponectin, leptin, insulin and ghrelin of breast milk with characteristics of the mother and early growth of the child: a longitudinal study // *British Journal of Nutrition*. – 2018. – V.120, N.12. – P. 1380-87. DOI: 10.1017 / S0007114518002933.

Информация об авторах

Легонькова Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. 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

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

Шилина Наталья Михайловна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории возрастной нутрициологии, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». E-mail: mailbox@ion.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616-009.8

3.1.24 Неврология

DOI: 10.37903/vsgma.2022.4.24 EDN: XBLOPS

ФАКТОРЫ ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗВИТИЕ, ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ГОЛОВНОЙ БОЛИ© Климов Д.С.¹, Маслова Н.Н.¹, Малахова Ю.А.¹, Раков А.М.²¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²Многопрофильная клиника «Линия здоровья», Россия, 214030, Смоленск, ул. Николаева, 36*Резюме*

Цель. Системный обзор литературы для качественного обобщения данных относительно роли факторов, влияющих на развитие, течение и прогноз различных видов головной боли.

Методика. Обзор по проблеме был основан на первичном поиске литературы за последние несколько лет на официальном сайте медицинской библиотеки (PubMed).

Результаты. Нами были проанализированы 52 статьи преимущественно иностранных авторов. Как и ожидалось, головная боль имеет широкое распространение во всем мире. Имеются доказательства, свидетельствующие о том, что депрессия, тревога, плохой сон, высокий индекс массы тела, дислипидемия, коморбидная патология, профессиональные условия труда являются потенциально прогностическими факторами для цефалгий.

Заключение. В данной работе было выявлено несколько значимых факторов оказывающих влияние на возможность возникновения, характер течения и прогноз заболевания. Большинство из них являются модифицируемыми. Полученная информация подчеркивает необходимость более тщательных исследований прогностических факторов при различных видах головной боли, особенно в категории трудоспособного населения, работающего во вредных или тяжелых условиях.

Ключевые слова: головная боль, распространенность, факторы риска, коморбидная патология, профессиональные условия труда

FACTORS AFFECTING THE DEVELOPMENT, COURSE AND PROGNOSIS OF VARIOUS TYPES OF HEADACHEKlimov D.S.¹, Maslova N.N.¹, Malakhova Ju.A.¹, Rakov A.M.²¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia²Multidisciplinary clinic "Health Line", 36, Nikolayev St., 214030, Smolensk, Russia*Abstract*

Objective. To make a systematic review of the literature for qualitative generalization of data on the role of factors affecting the development, course and prognosis of various types of headache.

Methods. The review of the problem was based on a primary literature search over the past few years on the official website of the Medical Library (PubMed).

Results. We analyzed 52 articles by mainly foreign authors. As we expected, headache is widespread all over the world. There is evidence to suggest that depression, anxiety, poor sleep, high body mass index, dyslipidemia, comorbidity, professional working conditions are potentially prognostic factors for cephalalgia.

Conclusion. In our work we identified several significant factors affecting the possibility of occurrence, the nature of the course and prognosis of the disease. Most of them are modifiable. The information highlights the need for more thorough studies of prognostic factors in various types of headache, especially in the category of able-bodied population working in harmful or difficult conditions.

Keywords: headache, widespread, risk factors, comorbidity, professional working conditions

Введение

В связи с тем, что за последний год головную боль (ГБ) испытывали до 75% взрослых во всем мире, данная патология представляет собой серьезную мировую проблему общественного здравоохранения, однако головные боли остаются недостаточно диагностируемыми и в результате, не назначается эффективная терапия [39].

Распространенность и значимость головной боли меняются по мере развития общества, и в настоящее время ГБ возникает в более широких возрастных диапазонах. Сопутствующие факторы риска, в основном связанные с изменением образа жизни, такие как стресс, низкая физическая активность, высокий индекс массы тела (ИМТ), курение, нарушение сна, вредные факторы трудовой деятельности, неправильное питание и чрезмерное использование гаджетов, могут приводить к явлению, которое можно обозначить как «головная боль 21 века». Это особенно заметно в профессиональной и в учебной среде, где головная боль оказывает отрицательное влияние на конечный результат. Не вызывает сомнения то, что ГБ негативно влияет на дееспособность, поведение человека и качество жизни. Поскольку большинство больных предпочитают заниматься самолечением, а не обращаться за медицинской помощью к специалистам, обширные знания о распространенности головной боли, причинах и значимости остаются неизвестными во всем мире. Скрининг населения, страдающего головной болью, может закрыть этот пробел в знаниях, что приведет к лучшему пониманию механизмов развития и созданию стандартизированных подходов к диагностике, лечению и профилактике головной боли [17, 19].

Головная боль относится к одной из основных причин направления пациентов на прием к неврологу врачами первичного звена и пятой по частоте причиной направления в стационар, на которую приходится более 10 миллионов медицинских посещений в мире за один календарный год [27]. Стоит отметить то, что головные боли являются второй по значимости причиной нетрудоспособности в мире [43]. Для качественного обследования и ведения пациента с головной болью сбор анамнеза и физикальное обследование важны с целью выявления вторичных её причин и правильной маршрутизации таких пациентов в узкопрофильные стационары. В противоположность этому, большинство форм первичной головной боли (ПГБ) можно безопасно лечить в амбулаторных условиях [6, 27].

Цель исследования – провести системный обзор литературы для качественного обобщения данных относительно роли факторов, влияющих на развитие, течение и прогноз различных видов головной боли.

Эпидемиология головной боли

Основная трудность, возникающая при исследовании заболеваемости и распространенности различных форм головной боли, заключается в том, что диагноз ставится строго клинически, согласно критериям Международной классификации головной боли. В настоящее время нет биологических или нейровизуализационных маркеров, позволяющих установить точный диагноз [29]. Нехватка данных по-прежнему является ограничением для оценки распространенности головной боли. Хотя за последнее десятилетие было проведено несколько эпидемиологических исследований головной боли в крупных регионах мира, где их раньше не было (например, в России, Китае, Индии и некоторых частях Африки), большинство исследований по-прежнему проводится в странах с высоким уровнем жизни. Нет данных по густонаселенным странам, таким как Индонезия, Вьетнам, Бангладеш, Египет, Южная Африка и Демократическая Республика Конго. В странах Африки к югу от Сахары только пять стран имеют данные о головной боли. Для головной боли напряжения и головной боли связанной с приемом лекарств, данных на настоящее время еще меньше [36, 40].

Имеющиеся на данный момент эпидемиологические данные показывают то, что первичные головные боли, особенно мигрень, головная боль напряжения (ГБН), кластерная головная боль (КГБ) и лекарственно-индуцированная ГБ (ЛИГБ), широко распространены и вызывают значительную дезадаптацию во всем мире, ухудшая качество жизни, нанося ущерб производительности, значительно снижая ВВП и вызывают огромные финансовые затраты. Таким образом, эта патология представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения во всём мире. Экономически эффективные меры борьбы с головной болью существуют, но, если они когда-либо будут реализованы, необходимы образовательные программы для повышения осведомленности о проблеме среди политиков, общественности и медицинских работников в первую очередь [39].

Данные международного комитета по головной боли за 2018 год показали, что это вторая ведущая причина, которая приводит к временной утрате трудоспособности во всем мире, и затрагивает более 10% населения земного шара. Систематический обзор, включающий 302 исследования, показал, что распространенность мигрени составляет 11,6%. Таким образом, каждый десятый человек страдает от мигрени во всем мире, из которых 16,4% в Центральной и Южной Америке, 11,4% в Европе, 10,4% в Африке, 10,1% в Азии и 9,7% в Северной Америке. В обзоре также сообщается, что распространенность составляет 13,8% среди женщин и 6,9% среди мужчин. Было обнаружено, что около 12,4% школьников и студентов страдают мигренью, что свидетельствует об омоложении патологии [8, 44].

Головная боль напряжения является одним из наиболее распространенных состояний в мире, которому подвержена приблизительно 1/5 населения планеты. Датское эпидемиологическое исследование показало, что около 78% взрослого населения имеют по крайней мере один эпизод ГБН в своей жизни. ГБН является и наиболее распространенным типом головной боли у детей. Хотя точную заболеваемость определить сложно, данное исследование установило уровень частых эпизодических ГБН 14,2 на 1000 человек в год [7, 28].

Мало что известно на сегодня о заболеваемости кластерной головной болью, но распространенность её в различных исследованиях колеблется от 0,05% до 0,3%. Одно из них в Норвегии было проведено путем опроса 1 838 человек в муниципалитете Берген, у семи из которых (0,38 %) была обнаружена кластерная головная боль. Другое крупное Шведское исследование показало то, что 0,09% взрослых мужчин в популяции страдали от кластерной головной боли. Если распространенность среди норвежского населения оценивается в 0,5–1 случай на 1 000, это означает, что от 2 500 до 5 000 норвежцев страдают этим видом ГБ. Для сравнения, по оценкам, в Норвегии насчитывается чуть менее 6000 человек с рассеянным склерозом. Стоит также отметить данные Американских коллег, примерно один из 1000 взрослых в США испытывает кластерную головную боль. По данным результатам годовая распространенность достигает 53 случаев на 100 000 взрослых [15, 31].

Лекарственно-индуцированная головная боль считается довольно частым неврологическим расстройством. По данным Global Burden of Disease (GBD) его распространенность оценивается в 1% во всем мире (примерно 58,5 млн человек), что ниже по сравнению с мигренью и головной болью напряжения. В том же исследовании GBD ЛИГБ была включена в число 20 наиболее отягощенных заболеваний. ЛИГБ развивается нередко у пациентов с хронической мигренью (ХМ) [52]. Вторичные головные боли определяются как головные боли, являющиеся симптомом основного заболевания, и классифицируются в зависимости от того, вызваны ли они сосудистыми, неопластическими, инфекционными причинами или повышением внутричерепного давления. Однако, эта разновидность занимает не самый большой процент в структуре головной боли, но заслуживает не менее пристального внимания [34].

Несмотря на неоднородность эпидемиологических данных, приведенных выше, можно сделать вывод о том, что головная боль по-прежнему является актуальной проблемой современного здравоохранения.

Классификация

В настоящее время различные виды головной боли принято разделять в соответствии с последней версией Международной классификации расстройств, сопровождающихся головной и лицевой болью (МКГБ-3, 2018) представленной в табл. 1 [45].

Гендерные и возрастные особенности головной боли

В 2018 г. появились данные, которые подчеркнули важные гендерные различия при головной боли, предполагая, что мигрень в значительной степени является женским заболеванием. Патология имеет бимодальный характер для обоих полов с двумя пиками в 35 и 50 лет, уменьшающимися с возрастом. У женщин после полового созревания мигрень возникает в три-четыре раза чаще, чем у мужчин. Общая распространенность составляет 20,7% у женщин и 9,7% у мужчин, составляя в Европейской зоне 32,9% у женщин и только 13,0% у мужчин. Помимо более высокой частоты мигрени, женщины сообщают о более длительном приступе, повышенном риске рецидива головной боли, большей инвалидизации и более длительном периоде восстановления. В опроснике для оценки степени утраты трудоспособности при мигрени (оценка MIDAS) указано, что женщины в 1,34 раза чаще, чем мужчины, сообщают о 4-й степени MIDAS (тяжелая степень). Это гендерное различие, и объясняется оно гормональными эффектами, разной

реакцией на боль, структурными и функциональными различиями в определенных областях мозга (тригеминоvascularная система и боль в центральной нервной системе), возможными генетическими факторами, а также поведенческими и пищевыми привычками. Эстрогены играют важную роль в нейровозбудимости, структуре и функции уже упомянутых областей мозга, что может объяснить, почему женщины более склонны к мигрени, чем мужчины. Хорошо известно, что частота приступов мигрени в течение жизни женщин имеет свои особенности: быстро возрастает в период полового созревания, достигает пика в репродуктивном возрасте и снижается после менопаузы. Следовательно, роль половых гормонов занимает одно из ведущих мест [12, 17, 49].

Таблица 1. Международная классификация головной боли 3-го пересмотра (2018)

Часть I. Первичные головные боли
1. Мигрень
2. Головная боль напряжения
3. Кластерная головная боль и другие тригеминальные вегетативные цефалгии
4. Другие первичные головные боли
Часть II. Вторичные головные боли
5. Головные боли, связанные с травмой или повреждением головы и/или шеи
6. Головные боли, связанные с поражением сосудов головного мозга и шеи
7. Головные боли, связанные с несосудистыми внутричерепными поражениями
8. Головные боли, связанные с различными веществами или их отменой (в том числе лекарственно-индуцированные)
9. Головные боли, связанные с инфекциями
10. Головные боли, связанные с нарушениями гомеостаза
11. Головные и лицевые боли, связанные с патологией структур черепа, шеи, глаз, ушей, носовой полости, пазух, зубов, ротовой полости или других структур черепа и лица
12. Головные боли, связанные с психическими расстройствами
Часть III. Болевые расстройства краниальных нервов и другие лицевые боли
13. Болевые краниальные нейропатии и другие лицевые боли
14. Другие головные боли

В отличие от мигрени, при головной боли напряжения женщины страдают лишь немного чаще, чем мужчины (соотношение женщин и мужчин по ГБН составляет 5:4), а средний возраст начала заболевания от 25 до 30 лет. Пик распространенности приходится на возраст от 30 до 39 лет и несколько снижается в последующем [36, 38].

В отличие от других форм ПГБ, кластерная головная боль поражает мужчин в три раза чаще, чем женщин. Обычно в возрасте от 20 до 40 лет, но возможен любой возраст дебюта [4]. Риск кластерной головной боли оценивается в 5 раз выше у родственников первой степени родства, чем в общей популяции, и в 3 раза выше у родственников второй степени родства. Была продемонстрирована тесная связь с геном алкогольдегидрогеназы и с вариантом гена гипокретинового рецептора. Тем не менее кластерная головная боль, которая передается по наследству, встречается относительно редко, и, вероятно, определенную роль играют многие гены и факторы окружающей среды. Клинический фенотип приступа кластерной головной боли одинаков у мужчин и женщин. Однако женщины с кластерной головной болью, как правило, чаще испытывают тошноту и рвоту во время приступа. В отличие от мигрени не было установлено четкой связи между кластерной головной болью и эстрогеном, в частности, с приёмом оральных контрацептивов, заместительной гормональной терапией, менструациями, беременностью и менопаузой [30, 36].

Коморбидные состояния

Широкий спектр исследований доказывает связь между первичной головной болью и различными сопутствующими заболеваниями. Коморбидная патология первичной головной боли включает неврологические, метаболические и сердечно-сосудистые состояния, например инсульт, эпилепсию, рассеянный склероз, ожирение, сахарный диабет, артериальную гипертензию, нарушения сна. В дополнение к этому были описаны состояния психического здоровья, такие как депрессия и тревога. То же самое относится к хроническим болевым расстройствам, например фибромиалгии, боли в пояснице или шее, другим скелетно-мышечным заболеваниям [3, 13].

Выделенный выше ряд сопутствующих заболеваний усложняет клиническое ведение и исходы первичной головной боли, особенно при хронических формах, когда одни симптомы перекрывают другие. До сих пор трудно определить, через какие механизмы эти состояния становятся коморбидными. Сопутствующая патология может действовать как фактор риска хронизации или как триггер для головной боли, а также быть следствием повторных приступов головной боли или неправильного лечения. Большая часть доступных исследований коморбидных заболеваний ПГБ сосредоточена на мигрени с небольшой оценкой сопутствующих заболеваний ГБН и КГБ. Таким образом, понимание двунаправленных взаимосвязей между первичными головными болями и наличием специфических сопутствующих заболеваний может дать клинические сведения о патофизиологических механизмах, триггерах, переходе от эпизодической формы к хронической, соответствующем диагнозе и лечении. Кроме того, знание коморбидной патологии при первичной головной боли может способствовать разработке терапевтических и профилактических подходов, как фармакологических, так и немедикаментозных. Действительно, последние, такие как нутритивная поддержка, поведенческая терапия и физиотерапия, представляют собой действенные дополнительные варианты, особенно для пациентов с определенными сопутствующими заболеваниями. Таким образом, осведомленность о роли коморбидной патологии при первичной головной боли может помочь неврологам в клиническом ведении, улучшить качество жизни пациентов с головной болью и уменьшить влияние на экономическую составляющую, общество, определяемую с точки зрения инвалидизации, затрат или снижения производительности труда [26, 33].

Головная боль и сон

Сон является неотъемлемой частью нашей жизни и одной из базовых потребностей человека, а его нарушения представляют значительную клиническую проблему. Почти 50% населения страдают различными видами нарушений сна. Головные боли являются одной из наиболее распространенных медицинских проблем (от 50 до 75% взрослого населения по данным Всемирной организации здравоохранения). В связи с этим оба явления приобрели статус глобальной проблемы для здоровья человека [16].

Термин «нарушения сна» включает расстройства сна, такие как инсомния, нарушения дыхания во сне, гиперсомнии центрального происхождения, нарушения циркадного ритма сна и бодрствования, парасомнии, нарушения движений во сне, нарушение сна неуточненное или связанное с факторами окружающей среды [48]. Распространенность плохого качества сна выше у пациентов с мигренью и ГБН, и это связано с более высокой частотой и тяжестью головной боли у пациентов обоих типов [47].

У пациентов с головной болью бессонница, по-видимому, является наиболее распространенным нарушением сна. Исследования показывают то, что примерно половина людей, страдающих мигренью, сообщали о, по крайней мере, эпизодических симптомах бессонницы, 38% о сне менее 6 часов в сутки, а 50% сообщали, что нарушения сна вызывали у них мигрень. Доказано, что распространенность бессонницы была в 1,8 раза выше у пациентов с ГБН по сравнению с теми, у кого не отмечалось симптомов ГБ [2, 22].

Согласно недавнему исследованию, пациенты с мигренью чаще испытывают проблемы со сном, чем пациенты с другими видами головной боли. Среди 143 пациентов с мигренью, 65 (45,5%) человек были классифицированы как страдающие недостаточной продолжительностью сна. Среди 1130 человек с другими формами первичной головной боли (ГБН, КГБ), 372 (32,9%) недосыпали. Среди 1422 человек у 290 (20,4%) было обнаружено недостаточное количество сна. Распространенность недостаточной продолжительности сна значительно выше ($p = 0,004$) среди лиц с мигренью, по сравнению с головной болью напряжения и кластерной головной болью. Кроме того, у лиц с немигренозной головной болью была более высокая ($p < 0,001$) частота нарушений сна по сравнению с контрольной группой [1, 9].

Особенности головной боли в зависимости от показателей липидограммы

Учитывая значительную распространенность головной боли и её отдаленных осложнений, необходимо обратить внимание на провоцирующие факторы. Одним из них является роль дислипидемии в развитии и усилении приступов мигрени, ГБН [37].

Открытие биомаркеров не было направлено на понимание патофизиологических механизмов, но в результате исследований возникло несколько гипотез. Во-первых, результаты показывают некоторые биохимические доказательства связи с дисфункцией эндотелия при мигрени, поскольку ЛПВП с его антиоксидантными, противовоспалительными и антитромботическими эффектами играют роль в эндотелиальной функции. Интересно то, что у участников исследования мужского пола был снижен уровень жирных кислот омега-3. Таким образом, на данный момент есть предположение, что снижение защитных действий ЛПВП и омега-3 из-за эндотелиальной дисфункции может объяснить связь с мигренью. Во-вторых, было высказано предположение, что омега-3 жирные кислоты и некоторые подклассы ЛПВП могут проникать через гематоэнцефалический барьер, что может оказывать влияние на нейрональном уровне. В-третьих, тот факт, что жирные кислоты омега-3 связаны с мигренью исключительно у участников мужского пола, может свидетельствовать о различных механизмах, специфичных для него [50].

Дислипидемия давно известна как один из факторов риска мигрени и ГБН. В исследовании Demiryürek было установлено то, что частота нарушений липидного обмена у пациентов с первичной головной болью выше по сравнению с контрольной группой. Отрицательный профиль (повышенный уровень ЛПНП и сниженный ЛПВП) чаще наблюдался при мигрени и ГБН. В настоящее время не вызывает сомнений положительная корреляция между более низким уровнем ЛПВП и продолжительностью эпизода головной боли [14].

Роль индекса массы тела и прогноз течения головной боли

Ожирение – это клиническое заболевание с высокой распространенностью во всем мире, которое имеет серьёзные личные и социальные последствия. Эта патология была определена как аномальное или чрезмерное накопление жира, оказывающее влияние на здоровье и качество жизни людей и характеризующееся наличием повышенного индекса массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м [18]. Возникновение, развитие и прогрессирование ожирения зависит от генетических факторов, факторов окружающей среды и образа жизни человека. Большое влияние оказывает низкий уровень физической активности, диетические привычки. Кроме того, в регуляции метаболизма участвуют центральные и периферические процессы. В этом отношении гипоталамус играет жизненно важную роль в центральных механизмах посредством высвобождения гипоталамических нейропептидов, для регуляции как потребления, так и расхода энергии. Таким образом, дисбаланс в регуляции метаболизма или вовлеченных анатомических структур может спровоцировать повышение массы тела [20].

Как распространенность мигрени, так и риск заболевания, связанный с ожирением, наиболее высоки у лиц репродуктивного возраста и снижаются с возрастом. В исследовании Gelaye B и соавторов, с участием 288 981 человек, было установлено, что ожирение (ИМТ ≥ 30) и недостаточная масса тела (ИМТ $< 18,5$) связаны с повышенным риском развития мигрени, а возраст и пол являются важными факторами повышающими этот риск. Хотя вероятность развития мигрени без поправки на возраст и пол не увеличивалась у лиц с избыточной массой тела, комбинированный эффект после поправки на эти факторы продемонстрировал увеличение риска мигрени на 27% у лиц с ожирением. Это факт подтверждает данные, демонстрирующие связь между высоким ИМТ и повышенным риском мигрени, и подчеркивает важность возраста и пола. Несмотря на то, что этот повышенный фактор является умеренным (аналогичен риску, связанному с ишемической болезнью сердца и биполярными расстройствами), признание данного риска важно, учитывая, что ожирение является потенциально модифицируемым фактором. Кроме того, полученные данные подтверждают необходимость исследований для уточнения, снижают ли вмешательства, направленные на уменьшение ожирения, процент развития головной боли. И напротив, подтверждено, что недостаточный вес (ИМТ $< 18,5$) был связан с небольшим повышенным риском мигрени. После поправки на возраст и пол риск мигрени у лиц с недостаточным весом увеличился на 13% [18, 20].

Несколько исследований оценивали связь между ИМТ и ГБН. В исследовании Huang Q и соавторов (2019), пациенты с хронической мигренью чаще имели более высокий ИМТ, чем пациенты с ее эпизодической формой, в то время как пациенты с эпизодической головной болью напряжения чаще имели избыточный вес, чем пациенты с хронической формой [21].

Депрессия и тревога, их влияние на течение цефалгий

Депрессия – это расстройство настроения, основными симптомами которого являются снижение эмоций, отсутствие интереса и удовольствия, отсутствие мотиваций, снижение самооценки, плохой сон и аппетит, нежелание взаимодействовать с другими и снижение продуктивности. Распространенность депрессии в течение жизни составляет приблизительно 20%, а годовая распространенность 2-5 %, при этом у женщин она выше, чем у мужчин. Депрессия является важной причиной социальной дисфункции. В отчете ВОЗ прогнозируется, что депрессия станет основной причиной отягощенности болезней к 2030 г. [51]. Тревога – отрицательно окрашенная эмоция, выражающая ощущение неопределённости, ожидание отрицательных событий, трудноопределимые предчувствия.

В небольшом исследовании поликлинического звена в Индии, сообщалось, что распространенность первичных форм головной боли с тревогой составляет целых 16%. С другой стороны, в рамках проекта Eurolight, который представлял собой масштабное популяционное исследование в десяти странах Европейского Союза, распространенность мигрени с тревогой составила 19%. В этом крупном исследовании для оценки тревожности у взрослых с мигренью, использовался ряд опросников, в том числе HADS. И наоборот, в нескольких международных исследованиях описана гораздо более высокая коморбидная распространенность мигрени и тревоги. Два бразильских исследования сообщили о сопутствующих заболеваниях в 67% случаев, в то время как турецкое исследование дает данные о 76%, а канадские учёные обнаружили 58% случаев. Умеренная распространенность (43-56%) была зарегистрирована в популяционных исследованиях США. В двух крупных популяционных проектах в Корее почти треть пациентов с мигренью имели сопутствующую тревогу [11, 35, 41].

Таким образом, распространенность тревоги среди пациентов, страдающих мигренью, во всех одиннадцати исследованиях колеблется от 16 до 83% при среднем значении 43%. Самая низкая частота зарегистрирована в Индии (16%) и десяти странах Европейского Союза (19%). При сравнении распространенности мигрени с тревогой по регионам самая высокая зарегистрирована в исследованиях Южной Америки (75%), затем следует Северная Америка (52%) и Азия (38%) [23, 42]. Более того, в исследованиях сообщается об отсутствии существенной разницы между пациентами с ГБН и пациентами с мигренью (часто связанной с тревогой или депрессией) в отношении сопутствующей психической патологии. Кроме того, тревога и депрессия значительно влияют на качество жизни пациентов как с мигренью, так и больных с головной болью напряжения [5, 32].

Связь головной боли с профессиональными условиями труда

Исследования последних лет продемонстрировали, как определенные факторы труда влияют на сотрудников предприятий с точки зрения развития различных форм головной боли. Данные исследования подтверждают, что первичные формы головной боли, более распространенные в физически сложных, предполагающих частую посменную или ночную работу и требующих высоких интеллектуальных затрат профессиях [42, 46]. Это не только индивидуальная проблема пациентов с головной болью, но и социально-экономическая проблема, оказывающая существенное влияние на повседневную деятельность человека, включая работу. «Косвенную стоимость боли» можно оценить по количеству пропущенных рабочих дней. Большинство людей никогда не отсутствовали на работе независимо от типа головной боли. Наибольшая устойчивость выявлена у лиц с головной болью напряжения (93,3%). Эта категория пациентов никогда не пропускала работу из-за головной боли. Случайные прогулы значительно чаще встречались у лиц с мигренью (20,1%) по сравнению с лицами с головными болями напряжения (6,3%) и другими видами головной боли (7,5%). Только 1,8% больных мигренью всегда пропускали работу во время приступа. Что касается подтипов мигрени, лица, страдающие мигренью с аурой, пропускают работу в два раза чаще, чем с другими подтипами мигрени. Что касается отсутствия на работе в течение последних 30 дней, лица с мигренью (7,1%) статистически значимо чаще пропускали работу по сравнению с лицами с головной болью напряжения (2,2%) и другими типами головной боли (2,2%). В среднем 2,5% страдающих головной болью пропустили 1 или более рабочих дней в месяц из-за головной боли [24, 25].

Заключение

Таким образом, анализ литературы последних 5 лет, проведенный нами, позволил выявить несколько значимых факторов оказывающих влияние на возможность возникновения, характер течения и прогноз заболевания. К таким факторам относятся гендерные особенности, возраст, индекс массы тела, депрессия, тревога, нарушение сна, дислипидемия, условия труда. Большинство из триггеров являются модифицируемыми. Полученная информация подчеркивает необходимость более тщательных исследований прогностических факторов при различных видах головной боли, особенно в категории трудоспособного населения, работающего во вредных или тяжелых условиях.

Литература (references)

1. Артеменко А.Р., Шавловская О.А., Осипова В.В., Ковров Г.В., Гасанов Р.Л. Головные боли, связанные со сном: клинические особенности и подходы к лечению // Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна. – 2020. – №1. – С. 35-46. [Artemenko A.R., Shavlovskaya O.A., Osipova V.V., Kovrov G.V., Gasanov R.L. Golovny`e boli, svyazanny`e so snom: klinicheskie osobennosti i podxody` k lecheniyu // Nevrologicheskij zhurnal imeni L.O. Badalyana. – 2020. – №1. – P. 35-46. (in Russian)]
2. Ващенко Н.В., Кожев А.И., Азимова Ю.Э. Нарушения сна при мигрени // Медицинский совет. – 2021. – №2. – С. 111-120. [Vashhenko N.V., Kozhev A.I., Azimova Yu.E`. Narusheniya sna pri migreni // Medicinskij sovet. – 2021. – №2. – P. 111-120. (in Russian)]
3. Глеб О.В., Чернуха Т.Н., Лихачев С.А. Хроническая мигрень: вклад конституциональных и экзогенных факторов в патогенезе заболевания // Медицинские новости. – 2020. – №1(304). – С. 16-19. [Gleb O.V., Chernuxa T.N., Lixachev S.A. Xronicheskaya migren`: vklad konstitucional`ny`x i e`kzogenny`x faktorov v patogeneze zabolevaniya // Medicinskie novosti. – 2020. – №1(304). – P. 16-19. (in Russian)]
4. Москалева П.В., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Беззаботнова О.Г., Насырова Р.Ф. Проблема головной боли напряжения в клинике нервных болезней (обзор) // Сибирское медицинское обозрение. – 2021. – №3. С. 5-14. [Moskaleva P.V., Shnajder N.A., Petrova M.M., Bezzabotnova O.G., Nasy`rova R.F. Problema golovnoj boli napryazheniya v klinike nervny`x boleznej (obzor) // Sibirskoe medicinskoe obozrenie. – 2021. – N3. – P. 5-14. (in Russian)]
5. Романова А.В., Захарова Е.С., Бабий Н.В. Тревожно-депрессивное состояние пациентов с хроническими головными болями напряжения // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2020. – №10. – С. 26-27. [Romanova A.V., Zaxarova E.S., Babij N.V. Trevozhno-depressivnoe sostoyanie pacientov s xronicheskimi golovny`mi bolyami napryazheniya // Byulleten` medicinskix internet-konferencij. – 2020. – N10. – P. 26-27. (in Russian)]
6. Табеева Г.Р. Головные боли в общей врачебной практике // Терапевтический архив. – 2022. – №94(1). – С. 114–121. [Tabeeva G.R. Golovny`e boli v obshhevrachebnoj praktike // Terapevticheskij arxiv. – 2022. – N94(1). – P. 114-121. (in Russian)]
7. Тапшахов А.А., Попова Т.Е., Стеблевская А.Е., Николаева Т.Я., Говорова Т.Г. Первичные головные боли в клинической практике: Современные представления и новые возможности // Вестник Северо-Восточного Федерального университета имени М.К. Аммосова. – 2019. – №3. – С. 16/ [Tappaxov A.A., Popova T.E., Steblevskaya A.E., Nikolaeva T.Ya., Govorova T.G. Pervichny`e golovny`e boli v klinicheskoy praktike: Sovremenny`e predstavleniya i novy`e vozmozhnosti // Vestnik Severo-Vostochnogo Federal`nogo universiteta imeni M.K. Ammosova. – 2019. – N3. – P. 16. (in Russian)]
8. Aleksenko D., Maini K., Sánchez-Manso, J.C. Medication Overuse Induced Headache // StatPearls. – 2021. – P. 1-10.
9. Al-Hassany L., Haas J., Piccininni M., Kurth T., Maassen Van Den Brink A., Rohmann J.L. Giving Researchers a Headache - Sex and Gender Differences in Migraine // Frontiers in neurology. – 2020. – V. 11. – P. 1-16. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.549038>
10. Altamura C., Corbelli I., de Tommaso M., Di Lorenzo C., Di Lorenzo G., Di Renzo A., Filippi M., Jannini T.B., Messina R., Parisi P., Parisi V., Pierelli F., Rainero I., Raucci U., Rubino E., Sarchielli P., Li L., Vernieri F., Vollono C., Coppola G. Pathophysiological Bases of Comorbidity in Migraine // Frontiers in human neuroscience. – 2021. – Vol. 15. – P. 1-32. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.640574>
11. Assarzagdegan F., Hosseinpanahi S.P., Hesami O., Mansouri B., Lima B. S., Frequency of dyslipidemia in migraineurs in comparison to control group // Journal of Family Medicine and Primary Care. – 2019. – Vol. 8(3). – P. 950-954. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_9_19
12. Burch R. Migraine and Tension-Type Headache: Diagnosis and Treatment // The Medical clinics of North America. – 2019. – V.103(2). – P. 215-233. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.003>

13. Caponnetto V., Deodato M., Robotti M., Koutsokera M., Pozzilli V., Galati C., European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). et al. Comorbidities of primary headache disorders: a literature review with meta-analysis // *The journal of headache and pain*. – 2021. – V. 22(1). – P. 71. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01281-z>
14. Demiryürek B.E., Emre U., Korucu O., Barut B.Ö., Tascilar F.N., Atasoy H.T., Demiryürek E., Yaylaci S., Genc A.B. Frequency and types of headaches in patients with metabolic syndrome // *Idegygyaszati szemle*. – 2016. – V. 69(9-10). – P. 319-325. <https://doi.org/10.18071/isz.69.0319>
15. El-Metwally A., Toivola P., Al-Ahmary K., Bahkali S., Al-Khathaami A., Al-Ammar S.A., Altamimi I.M., Alosaimi S.M., Jawed M., Almustanyir S. The Epidemiology of Migraine Headache in Arab Countries: A Systematic Review // *The Scientific World Journal*. – 2020. – P. 1-11. <https://doi.org/10.1155/2020/4790254>
16. Fernández-de-Las-Peñas C., Fernández-Muñoz J.J., Palacios-Ceña M., Parás-Bravo P., Cigarán-Méndez M., Navarro-Pardo E. Sleep disturbances in tension-type headache and migraine // *Therapeutic advances in neurological disorders*. – 2017. – V. 11. – P. 1-6. <https://doi.org/10.1177/1756285617745444>
17. GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *The Lancet. Neurology*. – 2018. – V. 17(11). – P. 954-976. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30322-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30322-3)
18. Gelaye B., Sacco S., Brown W.J., Nitchie H.L., Ornello R., Peterlin B.L. Body composition status and the risk of migraine: A meta-analysis // *Neurology*. – 2017. – V. 88(19). – P. 1795–1804. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003919>
19. Goadsby P.J., Lantéri-Minet M., Michel M.C. et al. 21st century headache: mapping new territory // *J Headache Pain*. – 2021. – V. 22(19). – P. 1-4. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01233-7>
20. Huang Q., Liang X., Wang S., Mu X. Association between Body Mass Index and Migraine: A Survey of Adult Population in China // *Behavioural neurology*. – 2018. – P. 1-6. <https://doi.org/10.1155/2018/6585734>
21. Huang Q., Yu H., Zhang N., Guo B., Feng C., Wang S., Liang X. Body Mass Index and Primary Headache: A Hospital-Based Study in China // *BioMed research international*. – 2019. – P. 1-10. <https://doi.org/10.1155/2019/4630490>
22. Institute for Health Metrics and Evaluation GBD Results Tool. IHME // University of Washington Seattle (WA). – 2020.
23. Karimi L., Crewther S.G., Wijeratne T., Evans A.E., Afshari L., Khalil H. The Prevalence of Migraine With Anxiety Among Genders // *Frontiers in neurology*. – 2020. – V. 11 – P. 1-9. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.569405>
24. Kim J., Cho S.J., Kim W.J., Yang K.I., Yun C.H., Chu M.K. Insomnia in tension-type headache: a population-based study // *The journal of headache and pain*. – 2017. – V. 18(1). – P. 95. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0805-3>
25. Korabelnikova E.A., Danilov A.B., Danilov A.B., Vorobyeva Y.D., Latysheva N.V., Artemenko A.R. Sleep Disorders and Headache: A Review of Correlation and Mutual Influence // *Pain and therapy*. – 2020. – V. 9(2). – P. 411-425. <https://doi.org/10.1007/s40122-020-00180-6>
26. Kristoffersen E.S., Børte S., Hagen K., Zwart J.A., Winsvold B.S. Migraine, obesity and body fat distribution - a population-based study // *The journal of headache and pain*. – 2020. – Vol. 21(1). – P. 97. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01163-w>
27. Lee V., Ang L.L., Soon D., Ong J., & Loh V. The adult patient with headache // *Singapore medical journal*. – 2018. – Vol. 59(8). – P. 399–406. <https://doi.org/10.11622/smedj.2018094>
28. Leonardi M., Raggi A. A narrative review on the burden of migraine: when the burden is the impact on people's life // *The journal of headache and pain*. – 2019. – Vol. 20(1). – P. 41. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-0993-0>
29. Li K., Zhang L., Zhou J., Fang Z., Wang Yu., Wang X., Wang V., Yu S. Prevalence of primary headaches among IT workers in China: negative consequences of computer use and other concomitant factors // *BMC Public Health*. – 2020.
30. Martelletti P., Curto M. Cluster Headache is Still Lurking in the Shadows // *Pain and therapy*. – 2021. – V. 10(2). – P. 777-781. <https://doi.org/10.1007/s40122-021-00278-5>
31. Navarro-Pérez M.P., Marín-Gracia M., Bellosta-Diago E., Santos-Lasaosa S. Epidemiología de la migraña en España y Latinoamérica [Epidemiology of migraine in Spain and Latin America] // *Revista de neurologia*. – 2020. – V. 71(3). – P. 110-118. <https://doi.org/10.33588/rn.7103.2019266>
32. Onderwater G., Ligthart L., Bot M., Demirkan A., Fu J., van der Kallen C., Vijfhuizen L.S., Pool R., Liu J., Vanmolkot F., Beekman M., Wen K.X., Amin N., Thesing C.S., Pijpers J.A., Kies D.A., Zielman R., de Boer I., van Greevenbroek M. Large-scale plasma metabolome analysis reveals alterations in HDL metabolism in migraine // *Neurology*. – 2019. – V. 92(16). – P. 1899-1911. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007313>
33. Pavlovic J.M., Vieira J.R., Lipton R.B., Bond D.S. Association Between Obesity and Migraine in Women // *Current pain and headache reports*. – 2017. – V. 21(10). – P. 41. <https://doi.org/10.1007/s11916-017-0634-8>

34. Ramanayake R., Basnayake B. Evaluation of red flags minimizes missing serious diseases in primary care // *Journal of family medicine and primary care*. – 2018. – V. 7(2). – P. 315-318. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_510_15
35. Rammohan K., Mundayadan S.M., Das S., Shaji C.V. Migraine and Mood Disorders: Prevalence, Clinical Correlations and Disability // *Journal of neurosciences in rural practice*. – 2019. – V. 10(1). – P. 28-33. https://doi.org/10.4103/jnrp.jnrp_146_18
36. Ray J.C., Stark R.J., Hutton E.J. Cluster headache in adults // *Australian prescriber*. – 2022. – V. 45(1). – P. 15-20. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2022.004>
37. Rivera-Mancilla E., Al-Hassany L., Villalón C.M., MaassenVanDenBrink A. Metabolic Aspects of Migraine: Association With Obesity and Diabetes Mellitus // *Frontiers in neurology*. – 2021. – V. 12. – P. 1-17. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.686398>
38. Rossi M.F., Tumminello A., Marconi M., Gualano M.R., Santoro P.E., Malorni W., Moscato U. Sex and gender differences in migraines: a narrative review // *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. – 2022. – P. 1-6. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06178-6>
39. Saylor D., Steiner T. J. The Global Burden of Headache // *Seminars in neurology*. – 2018. – V. 38(2). – P. 182-190. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1646946>
40. Shah N., Hameed S. Muscle Contraction Tension Headache // *StatPearls*. – 2021. – P. 1-15.
41. Song T.J., Cho S.J., Kim W.J., Yang K.I., Yun C.H., Chu M.K. Anxiety and depression in probable migraine: A population-based study // *Cephalgia: an international journal of headache*. – 2017. – V. 37(9). – P. 845-854. <https://doi.org/10.1177/0333102416653235>
42. Song T.J., Cho S.J., Kim W.J., Yang K.I., Yun C.H., Chu M.K. Anxiety and Depression in Tension-Type Headache: A Population-Based Study // *PloS one*. – 2016. – V. 11(10). – P. 1-12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165316>
43. Steiner T. J., Jensen R., Katsarava Z., Linde M., MacGregor E.A., Osipova V., Paemeleire K., Olesen J., Peters M., Martelletti P. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition): on behalf of the European Headache Federation and Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache // *The journal of headache and pain*. – 2019. – V. 20(1). – P. 57. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0899-2>
44. Straube A., Andreou A. Primary headaches during lifespan // *The journal of headache and pain*. – 2019. – V. 20(1). – P. 35. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-0985-0>
45. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3) // *Cephalgia*. – 2018. – V. 38(1). – P. 1-211.
46. Thomas H., Kothari S.F., Husøy A., Jensen R.H., Katsarava Z., Tinelli M., Steiner T. J. The relationship between headache-attributed disability and lost productivity: 2. Empirical evidence from population-based studies in nine disparate countries // *The journal of headache and pain*. – 2021. – V. 22(1). – P. 153. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01362-z>
47. Tiseo C., Vacca A., Felbush A., Filimonova T., Gai A., Glazyrina T., Hubalek I.A., Marchenko Y., Overeem L.H., Piroso S., Tkachev A., Martelletti P., Sacco S., European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). Migraine and sleep disorders: a systematic review // *The journal of headache and pain*. – 2020. – V. 21(1). – P. 126. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01192-5>
48. Vgontzas A., Li W., Mostofsky E., Mittleman M.A., Bertisch S.M. Baseline sleep quality, stress, and depressive symptoms, and subsequent headache occurrence in a six-week prospective cohort study of patients with episodic migraine // *Headache*. – 2021. – V. 61(5). – P. 727-733. <https://doi.org/10.1111/head.14105>
49. Wei D.Y., Yuan Ong J.J., Goadsby P.J. Cluster Headache: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Features, and Diagnosis // *Annals of Indian Academy of Neurology*. – 2018. – V. 21(1). – P. 3-8. https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_349_17
50. Westgate C., Israelsen I., Jensen R.H., Eftekhari S. Understanding the link between obesity and headache- with focus on migraine and idiopathic intracranial hypertension // *The journal of headache and pain*. – 2021. – V. 22(1). – P. 1-12. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01337-0>
51. Wong L., Alias H., Bhoo-Pathy N. et al. Impact of migraine on workplace productivity and monetary loss: a study of employees in banking sector in Malaysia // *J Headache Pain* 21. – 2020. – V. 68. – P. 1-11. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01144-z>
52. Zhang Q., Shao A., Jiang Z., Tsai H., Liu W. The exploration of mechanisms of comorbidity between migraine and depression // *Journal of cellular and molecular medicine*. – 2019. – V. 23(7). – P. 1-9. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14390>

Информация об авторах

Климов Дмитрий Сергеевич – ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: neuro_smolensk@mail.ru

Маслова Наталья Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: neuro_smolensk@mail.ru

Малахова Юлия Александровна – ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: neuro_smolensk@mail.ru

Раков Александр Михайлович – врач-невролог высшей квалификационной категории многопрофильной клиники «Линия Здоровья» г. Смоленск. E-mail: neuro_smolensk@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК [613.62+616-08]:355.292

3.1.8 Травматология и ортопедия

DOI: 10.37903/vsgma.2022.4.25 EDN: XZZINK

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ БОЕВОЙ ПАТОЛОГИИ В ВООРУЖЕННЫХ КОНФЛИКТАХ И МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ УЧАСТНИКОВ БОЕВЫХ ДЕЙСТВИЙ

© Мешков Н.А.

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

Цель. Изучение и эпидемиологический анализ боевой патологии, заболеваемости и особенностей медицинской реабилитации участников боевых действий.

Методика. Поиск публикаций проводился в библиографических базах данных PubMed, eLIBRARY и CyberLeninka. Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы Microsoft Office Excel 2016. Рассчитывались отношения шансов (OR), относительные риски (OR) и темпы прироста заболеваемости.

Результаты. В структуре санитарных потерь в Афганистане (ДРА) 1979-1989 гг. и в Чеченской Республике (ЧР) 1994-1996 и 1999-2002 гг. 1-е место занимали ранения конечностей, 2-е – живота. 3-е место в ДРА и в ЧР (1994-1996 гг.) занимали ранения головы, в ЧР (1999-2002 гг.) – груди. Шансы ранения конечностей в операциях в Ираке (2001-2014 гг.) в сравнении с ДРА составила 27,3; с ЧР (1994-1996 гг.) – 2,47 и ЧР (1999-2002 гг.) – 2,17. Вклад болезней системы кровообращения в общую заболеваемость в ДРА в 1,88 и 2,61 раза выше, чем в ЧР (1994-1996 гг.) и (1999-2002 гг.), болезней органов дыхания в ЧР (1999-2002 гг.) выше, чем в ДРА в 1,42 раза. У участников боевых действий с черепно-мозговой травмой заболеваемость болезнями эндокринной, сердечно-сосудистой системы и органов пищеварения выше, чем у мужчин Российской Федерации. Отношение шансов роста этой патологии составило соответственно 21,19; 3,56 и 6,42.

Заключение. Анализ санитарных потерь и заболеваемости участников боевых действий является важным элементом планирования медицинской реабилитации. Прогноз последствий боевой патологии служит основой выбора методов медицинской реабилитации и разработки индивидуальных программ.

Ключевые слова: участники боевых действий, ранения и травмы, заболеваемость, реабилитация

EPIDEMIOLOGICAL VIEW OF COMBAT-RELATED INJURIES INCURRED DURING ARMED CONFLICTS AND MEDICAL REHABILITATION OF COMBATANTS

Meshkov N.A.

*National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology, 32, Novy Arbat St., 121099, Moscow, Russia**Abstract*

Objective. Study and epidemiological analysis of combat-related pathology, morbidity among combatants and peculiarities of their medical rehabilitation.

Methods. The following bibliographic databases were used: PubMed, eLIBRARY and CyberLeninka. Statistical data processing was done with the help of Microsoft Office Excel 2016. We calculated odds ratios, relative risks and morbidity growth rates.

Results. Statistical analysis of temporary casualties in Afghanistan (1979-1989) and the Chechen Republic (1994-1996 and 1999-2002) showed that limb injuries ranked first and abdominal injuries ranked second. Head injuries ranked third both in Afghanistan and in the Chechen Republic (CR) in 1994-1996, and chest injuries placed third in the CR in 1999-2002. The probability of limb injuries during Iraq operations (2001-2014) as compared with those in Afghanistan was 27.3; as compared with those in the CR, 2.47 for 1994-1996 and 2.17 for 1999-2002. The contribution of circulatory diseases to morbidity in Afghanistan was by 1.88 and 2.61 times higher than in the CR (1994-1996 and 1999-2002); that of

respiratory diseases in the CR (1999-2002) was by 1.42 times higher than in Afghanistan. Combatants with brain injuries showed higher prevalence of genitourinary, circulatory and digestive diseases than the male population of the Russian Federation. The odds ratio of their growth was 21.19, 3.56 and 6.42, respectively.

Conclusion. Analysis of temporary casualties and morbidity among combatants is an important part of medical rehabilitation planning. Analyzing likely consequences of combat-related injuries is the key to making the right choice between medical rehabilitation methods and developing individual rehabilitation programs.

Keywords: combatants, wounds and injuries, morbidity, rehabilitation

Введение

Санитарные потери (СП) в локальных войнах и вооруженных конфликтах (ВК) зависят от климатогеографических условий территорий боевых действий, типа применяемого вооружения, условий, активности и продолжительности боевой деятельности, формирующих их уровень, профиль и структуру.

Военнослужащие, участвующие в ВК, постоянно находятся в условиях витальной угрозы и испытывают стрессорное воздействие, приводящее к развитию посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), связанного с боевыми ранениями и травмами, возникновением и повышенной распространенностью соматических заболеваний [31]. При этом распространенность ПТСР среди участников боевых действий (УБД), имевших ранения, в 5,7 раза превышала аналогичный показатель среди УБД, которые не были ранены [40].

В медицинской реабилитации нуждается до 90% раненых, поступивших в военные госпитали. Среди военнослужащих, участвовавших в боевых действиях в Афганистане и на Северном Кавказе, стали инвалидами от 10 до 15% раненых и около 5% больных [20]. В период контртеррористической операции на Северном Кавказе, в медицинской реабилитации нуждались более 9% раненых и около 5% больных [12, 26].

В современных условиях актуальность проблемы медицинской реабилитации участников боевых действий продолжает оставаться высокой, особенно в связи с проведением специальной военной операции.

Цель исследования – изучение и эпидемиологический анализ боевой патологии, заболеваемости и особенностей медицинской реабилитации участников боевых действий.

Методика

Проведен систематический поиск научных публикаций, с использованием ключевых запросов «участники боевых действия», «комбатанты», «боевые ранения и травмы», «посттравматическое стрессовое расстройство», «заболеваемость», в базах данных PubMed, eLIBRARY и CyberLeninka. Выбор источников осуществлялся с учетом доступности данных для анализа. Всего было выявлено 107 соответствующих публикаций, из них в обзор было включено 49 исследований, в том числе 30 отечественных и 19 зарубежных. Информация из источников была включена в таблицы фактических данных о санитарных потерях хирургического и терапевтического профиля заболеваемости и распространенности заболеваний среди комбатантов для анализа и выявления зависимости особенностей развития в отдаленные сроки соматической и психоневрологической патологии от ранений и травм, полученных в период участия в боевых действиях.

Систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов выполнялась в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. При сравнении относительных показателей использовались показатели отношения шансов (OR), определяемого как отношение вероятности наступления события в основной группе к вероятности наступления события в группе сравнения, и относительного риска (OR), отражающего риск исхода в основной группе в сравнении с риском исхода в группе сравнения. Оценка значимости различий проводилась при помощи критерия χ^2 Пирсона. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $<0,05$. Рассчитывались темпы прироста заболеваемости по отдельным классам болезней,

оценивалась их связь с возрастом. Изучены система и особенности медицинской реабилитации комбатантов.

Результаты исследования и их обсуждение

Основой эффективного планирования, организации и выбора методов и технологий медицинской реабилитации являются знания о структуре и профиле санитарных потерь в ВК. Боевые ранения, травмы и заболевания, полученные комбатантами в период участия в боевых действиях, определяют впоследствии особенности формирования у них соматической и психической патологии. В общей структуре санитарных потерь выделяют потери хирургического и терапевтического профиля. К первым относятся боевые ранения (огнестрельные, минно-взрывные) и травмы, ко вторым – соматическая патология, реактивные состояния (психогении военного времени) и посттравматическое стрессовое расстройство, травмы внутренних органов, закрытые травмы головного мозга и периферической нервной системы, не требующие хирургического лечения [27]. Санитарные потери хирургического и терапевтического профиля подразделяют на боевые и небоевые. Боевые потери – это ранения, травмы и заболевания, связанные с ведением боевых действий, небоевые – заболевания и травмы, не связанные с действиями противника или выполнением боевой задачи [1]. Соотношения боевых и небоевых санитарных потерь хирургического профиля составляет 3:1, терапевтического профиля – 1:3 [3, 27].

В современных ВК структура санитарных потерь существенно изменяется вследствие применения более совершенных средств вооруженной борьбы (высокоточное, лазерное, боеприпасы объемного взрыва, зажигательные смеси и др.), что отражается на соотношении санитарных потерь ранеными и больными – в Афганистане это соотношение составило 1:8, на Северном Кавказе – 1:1 (1,1:0,9 – в 1994-1996 гг. и 0,7:1,3 – в 1999-2002 гг.) [7, 24, 28].

В современных локальных войнах доля санитарных потерь терапевтического профиля может возрасти за счет увеличения количества закрытых повреждений головного мозга и внутренних органов, роста числа реактивных состояний, а также множественных и сочетанных поражений вследствие разрушений объектов химического производства, атомной энергетики, транспортной и коммунальной инфраструктуры, расположенных в зоне конфликта. Во второй мировой войне множественные ранения (поражения) составили 14,2%, в современных локальных войнах они достигают 25-62% [3].

В отечественной литературе информация о структуре санитарных потерь в современных ВК основывается на опыте медицинского обеспечения боевых действий в Афганистане (1979-1989 гг.) и на Северном Кавказе (1994-1996 гг. и 1999-2000 гг.) [7, 28], а также на данных зарубежных авторов, изучавших «боевой медицинский опыт» в ходе операций «Иракская свобода» и «Несокрушимая свобода» [33, 34, 37, 45 и др.].

В табл. 1 представлена структура санитарных потерь хирургического и терапевтического профиля в Афганистане (Демократическая республика Афганистан – ДРА) и в Чеченской Республике (ЧР) по данным Исаханова С.В. с соавт. (2002) [7], Гуманенко Е.К. с соавт. (2011) [4] и Халимова Ю.Ш. с соавт. (2012) [28].

Таблица 1. Структура санитарных потерь в вооруженных конфликтах в Афганистане и на территории Северного Кавказа, %

Вооруженные конфликты (годы)	Боевые ранения и травмы		Больные [7, 28]
	[7]	[4]	
ДРА (1979-1989)	11,0	77,7	89,0
ЧР (1994-1996)	52,7	74,5	47,3
ЧР (1999-2002)	42,8	74,5	57,1

Как видно из таблицы, структура санитарных потерь в этих вооруженных конфликтах различна, что обусловлено видом применяемого оружия, климатическими и географическими особенностями региона и условиями боевой деятельности.

В структуре санитарных потерь хирургического профиля к основным механическим повреждениям относятся ранения опорно-двигательного аппарата (76,7%), живота (54,8%) груди

(43,1%), головы (29,4%) [19]. Структура санитарных потерь хирургического профиля по ведущей локализации повреждений [16] в разных ВК представлена на рис. 1.

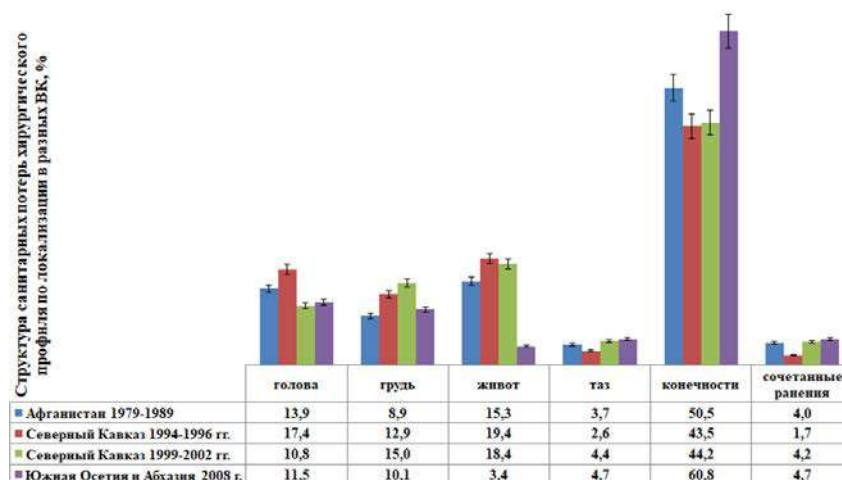


Рис. 1. Структура санитарных потерь хирургического профиля по ведущей локализации повреждений в разных вооруженных конфликтах, %

Ранжирование по ведущей локализации повреждений показало, что 1-е место во всех ВК занимали ранения конечностей. Не выявлено различий между локализацией ранений в Афганистане и в 1-й Чеченской кампании, во 2-й Чеченской кампании поменялись местами ранения головы и груди. Существенные различия по сравнению с вышеуказанными ВК выявлены в локальном конфликте в Южной Осетии и Абхазии, где на 2-е и 3-е места вышли соответственно ранения головы и груди, а ранения живота занимали 4-е место.

Сравнивали структуру хирургических потерь по локализации повреждений в Афганистане, на Северном Кавказе и в Южной Осетии и Абхазии. Установлено, что в Афганистане отношение шансов ранений конечностей выше, чем в 1-й и 2-й Чеченских кампаниях – соответственно $OR=1,33$ и $OR=1,29$ ($p<0,001$). Шансы сочетанных поражений в Афганистане по сравнению с ЧР (1994-1996) составила $OR=2,32$ ($p<0,001$), а головы по сравнению с ЧР (1999-2002) – $OR=1,33$ ($p=0,012$). Шансы получить ранение живота в Афганистане в 5,16 раза превышали ($p<0,001$) шансы таких ранений в Южной Осетии и Абхазии.

Отношение шансов санитарных потерь хирургического профиля на Северном Кавказе (ЧР 1994-1996 и 1999-2002 гг.), в Южной Осетии и Абхазии в сравнении с Афганистаном (1979-1989 гг.) представлено в табл. 2.

Таблица 2. Отношение шансов санитарных потерь хирургического профиля в вооруженных конфликтах на территории Северного Кавказа, в Южной Осетии и Абхазии по сравнению с Афганистаном

Ведущая локализация повреждения	ЧР (1994-1996 гг.)		ЧР (1999-2002 гг.)		Южная Осетия и Абхазия (2008 г.)	
	OR (95% ДИ)	χ^2 (p)	OR (95% ДИ)	χ^2 (p)	OR (95% ДИ)	χ^2 (p)
Голова	1,31 (1,08-1,58)	7,870 (p=0,006)	0,75 (0,61-0,94)	6,415 (p=0,012)	0,81 (0,48-1,35)	0,677 (p=0,411)
Грудь	1,53 (1,23-1,89)	14,879 (p<0,001)	1,82 (1,48-2,24)	32,896 (p<0,001)	1,16 (0,67-2,0)	0,286 (p=0,593)
Живот	1,34 (1,12-1,6)	10,049 (p=0,002)	1,38 (1,14-1,66)	5,681 (p=0,018)	0,19 (0,08-0,48)	15,956 (p<0,001)
Таз	0,7 (0,46-1,06)	2,812 (p=0,094)	1,2 (0,85-1,7)	1,095 (p=0,296)	1,29 (0,59-2,81)	0,412 (p=0,521)
Конечности	0,75 (0,65-0,86)	16,084 (p<0,001)	0,77 (0,67-0,89)	13,124 (p<0,001)	1,52 (1,08-2,12)	5,933 (p=0,015)
Сочетанные ранения	0,43 (0,26-0,71)	11,697 (p<0,001)	0,55 (0,39-0,78)	0,145 (p=0,703)	1,2 (0,55-2,62)	0,219 (p=0,641)

Из таблицы видно, что отношение шансов ранений головы (1,31; $p=0,006$), груди (1,53; $p<0,001$) и живота (1,34; $p=0,002$) было выше в 1-й Чеченской кампании. Во 2-й Чеченской – шансы ранений груди и живота составили соответственно 1,82 и 1,38 ($p<0,001$ и $p=0,018$). В Южной Осетии и Абхазии – выявлена высокая частота ранений конечностей (1,52; $p=0,015$).

Выполнен сравнительный анализ структуры ранений в операциях «Иракская свобода» и «Несокрушимая свобода» (2001-2014 гг.), ранений во время фазы «Всплеск» операции «Иракская свобода» (2003-2011 гг.) и в Ираке и Афганистане с 2005 по 2009 г. [33, 34, 45] и структуры ранений в Афганистане, на Северном Кавказе и в Южной Осетии и Абхазии. Результаты анализа представлены в табл. 3.

Таблица 3 – Сравнение отношения шансов санитарных потерь хирургического профиля в ходе операций «Иракская свобода» и «Несокрушимая свобода», с потерями в Афганистане, на Северном Кавказе, в Южной Осетии и Абхазии.

Ведущая локализация повреждения	«Иракская свобода» (2003-2011 гг.) [33]		«Иракская свобода» и «Несокрушимая свобода» (2001-2014 гг.) [45]		Ирак и Афганистан (2005-2009 гг.) [34]	
	OR (95% ДИ)	χ^2 (p)	OR (95% ДИ)	χ^2 (p)	OR (95% ДИ)	χ^2 (p)
По сравнению с Афганистаном (1979-1989 гг.)						
Голова	1,5 (1,22-1,85)	14,583 ($p<0,001$)	0,3 (0,26-0,34)	319,816 ($p<0,001$)	1,04 (0,93-1,15)	2613,16 ($p<0,001$)
Грудь	0,38 (0,26-0,54)	30,796 ($p<0,001$)	0,39 (0,33-0,46)	143,438 ($p<0,001$)	0,52 (0,43-0,59)	105,25 ($p<0,001$)
Живот	0,17 (0,12-0,25)	107,718 ($p<0,001$)	0,37 (0,33-0,43)	238,274 ($p<0,001$)	0,26 (0,23-0,29)	682,73 ($p<0,001$)
Конечности	12,35 (9,6-15,9)	501,517 ($p<0,001$)	27,3 (22,6-32,9)	1990,641 ($p<0,001$)	13,7 (11,4-16,3)	1340,31 ($p<0,001$)
По сравнению с ЧР (1994-1996 гг.)						
Голова	2,48 (1,94-3,16)	54,533 ($p<0,001$)	0,49 (0,41-0,59)	57,951 ($p<0,001$)	1,71 (1,44-2,01)	41,4 ($p<0,001$)
Грудь	0,5 (0,34-0,73)	13,312 ($p<0,001$)	0,51 (0,42-0,63)	40,409 ($p<0,001$)	0,68 (0,56-0,82)	49,91 ($p<0,001$)
Живот	0,29 (0,20-0,42)	46,585 ($p<0,001$)	0,62 (0,52-0,73)	30,361 ($p<0,001$)	0,43 (0,36-0,50)	114,6 ($p<0,001$)
Конечности	1,12 (0,9-1,39)	0,985 ($p=0,322$)	2,47 (2,15-2,84)	167,695 ($p<0,001$)	1,23 (1,08-1,40)	10,2 ($p<0,001$)
По сравнению с ЧР (1999-2002 гг.)						
Голова	4,07 (3,11-5,33)	112,006 ($p<0,001$)	0,81 (0,65-0,01)	3,630 ($p=0,057$)	2,8 (2,29-3,43)	112,9 ($p<0,001$)
Грудь	0,39 (0,27-0,57)	25,329 ($p<0,001$)	0,4 (0,33-0,49)	83,117 ($p<0,001$)	0,54 (0,45-0,64)	48,64 ($p<0,001$)
Живот	0,29 (0,19-0,42)	45,405 ($p<0,001$)	0,62 (0,52-0,74)	28,545 ($p<0,001$)	0,43 (0,36-0,51)	107,08 ($p<0,001$)
Конечности	0,98 (0,79-1,22)	0,038 ($p=0,846$)	2,17 (1,88-2,49)	115,326 ($p<0,001$)	1,08 (0,95-1,24)	17,0 ($p=0,679$)
По сравнению с Южной Осетией и Абхазией (2008 г.)						
Голова	3,67 (2,13-6,34)	24,397 ($p<0,001$)	0,73 (0,43-1,23)	1,432 ($p=0,232$)	2,53 (1,52-4,22)	13,57 ($p<0,001$)
Грудь	0,59 (0,32-1,23)	2,591 ($p=0,108$)	0,61 (0,36-1,06)	3,086 ($p=0,079$)	0,82 (0,48-1,41)	0,52 ($p=0,472$)
Живот	1,84 (0,71-4,78)	1,591 ($p=0,208$)	3,95 (1,61-9,69)	10,469 ($p=0,002$)	2,74 (1,12-6,71)	5,3 ($p=0,02$)
Конечности	0,40 (0,26-0,61)	18,772 ($p<0,001$)	0,89 (0,60-1,31)	0,325 ($p=0,569$)	0,44 (0,30-0,65)	18,22 ($p<0,001$)

Из таблицы видно, что в ВК «Иракская свобода» (2003-2011 гг.) и в Ираке и Афганистане (2005-2009 гг.) шансы ранений головы в 1,5 и 1,04 раза ($p<0,001$) превышали таковую в Афганистане (1979-1989 гг.). Отношение шансов ранений конечностей во всех 3-х сравниваемых ВК превосходило аналогичные ранения в Афганистане (1979-1989 гг.) – соответственно в 12,4; 27,3

и 13,7 раза ($p < 0,001$). По сравнению с ЧР (1994-1996 гг.) частота ранений головы была выше в ВК «Иракская свобода» (2003-2011 гг.) и в Ираке и Афганистане (2005-2009 гг.) – соответственно в 2,48 и 1,71 раза ($p < 0,001$), а конечностей – в «Иракская свобода» и «Несокрушимая свобода» (2001-2014 гг.) и в Ираке и Афганистане (2005-2009 гг.) – в 2,47 и 1,23 раза ($p < 0,001$). Частота ранений головы в ВК «Иракская свобода» (2003-2011 гг.) и в Ираке и Афганистане (2005-2009 гг.) соответственно в 4,07 и 2,8 раза ($p < 0,001$) превышала частоту аналогичных ранений в ЧР (1999-2002 гг.), шансы ранений конечностей были в 2,17 раза ($p < 0,001$) выше в ВК «Иракская свобода» и «Несокрушимая свобода» (2001-2014 гг.). Частота ранений головы в ВК «Иракская свобода» (2003-2011 гг.) и в Ираке и Афганистане (2005-2009 гг.) и ранений живота в ВК «Иракская свобода» и «Несокрушимая свобода» (2001-2014 гг.) и в Ираке и Афганистане (2005-2009 гг.) – соответственно в 3,67 и 2,53 раза ($p < 0,001$) и 3,95 ($p = 0,002$) и 2,74 ($p = 0,02$) превышала частоту таких ранений в Южной Осетии и Абхазии (2008 г.).

Обращает на себя внимание повышенная частота ранений груди и живота в Афганистане и на Северном Кавказе, а в Южной Осетии и Абхазии – конечностей. Выявленные различия в рассматриваемых ВК объясняются разными климатогеографическими особенностями регионов и условиями боевой деятельности.

Анализ структуры соматической заболеваемости в Афганистане и на Северном Кавказе выявил, что ведущей патологией являются болезни органов кровообращения, органов дыхания и пищеварения (рис. 2).

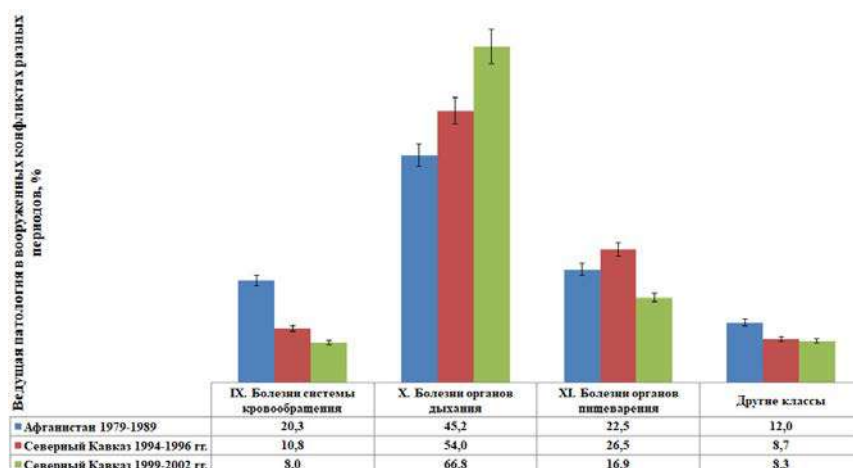


Рис. 2. Вклад ведущих классов болезней в структуру общей соматической заболеваемости в разных вооруженных конфликтах, %

Как показано на рисунке, в Афганистане и на Северном Кавказе 1-е, 2-е и 3-е места по вкладу в структуру общей заболеваемости занимали соответственно болезни органов дыхания, органов пищеварения и системы кровообращения. Сравнительный анализ структуры соматической заболеваемости показал, что вклад болезней системы кровообращения в общую соматическую заболеваемость в Афганистане превышал аналогичный показатель на Северном Кавказе в 1994-1996 и 1999-2002 гг. соответственно в 1,88 ($p = 0,061$) и 2,61 ($p = 0,01$) раза. Вклад болезней органов дыхания на Северном Кавказе в 1994-1996 и 1999-2002 гг. был выше, чем в Афганистане соответственно в 1,16 ($p = 0,270$) и 1,42 ($p = 0,003$) раза. Заболеваемость болезнями органов пищеварения в 1994-1996 гг. превышала аналогичный показатель в Афганистане в 1,35 ($p = 0,599$), а в 1999-2002 гг. была в 1,4 раза ниже ($p = 0,217$). Соматическая патология выявляется у большинства раненых (рис. 3).

Ранжирование классов болезней по частоте встречаемости при ранениях различной локализации показало, что при проникающих ранениях живота 1-е место занимают болезни крови и кроветворных органов (класс III), болезни системы кровообращения (класс IX), органов дыхания (класс X) и пищеварения (класс XI) и болезни мочеполовой системы (класс XIV). При проникающих ранениях груди 1-е место занимают болезни органов дыхания (класс X), а болезни крови и кроветворных органов (класс III), болезни системы кровообращения (класс IX), органов пищеварения (класс XI) и болезни мочеполовой системы (класс XIV) находятся на 2-м месте. При ранении головы все вышеперечисленные заболевания находятся на 3-м месте.

Среди боевых травм наиболее часто встречаются закрытые черепно-мозговые травмы (сотрясения и ушибы головного мозга), доля которых в структуре заболеваемости составляет от 29,1 до 42,0% [2, 9]. В 70,0% случаев основной причиной черепно-мозговых травм (ЧМТ) были минно-взрывные повреждения [17].

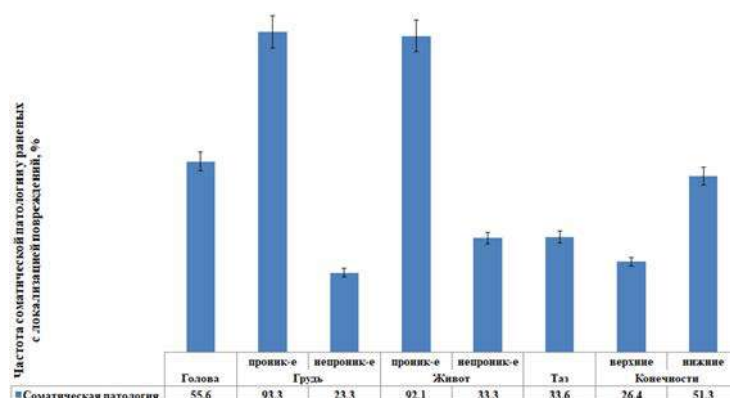


Рис. 3. Частота соматической патологии у раненых с различной локализацией повреждений, %

Распределение ЧМТ по степени тяжести в мирное время (МВ) и в современных вооруженных конфликтах – Афганистане (ДРА), Чеченской Республике (ЧР) и на Востоке Украины (ВУ) [6, 29] представлено в табл. 4.

Таблица 4. Частота черепно-мозговых травм разной степени тяжести в современных вооруженных конфликтах, %

Клинические формы ЧМТ	[6]		[29]		Относительный риск (ОР)		
	МВ	ЧР 1994-1996	ДРА 1979-1989	ВУ 2014-2018	ДРА	ЧР	ВУ
Легкой степени	73,8	65,5	40,0	37,5	0,54*	0,89	0,51*
Средней степени	13,1	24,1	30,0	25,0	2,29*	0,79	1,91*
Тяжелой степени	13,1	10,3	30,0	37,5	2,29*	1,85	2,87*

Примечание: * – $p < 0,05$

Из таблицы видно, что частота ЧМТ легкой степени во всех ВК по сравнению с мирным временем была ниже, причем в Афганистане и на Востоке Украины это различие статистически значимо ($p < 0,001$). Частота ЧМТ средней и тяжелой степени достоверно превышала этот показатель в мирное время как в Афганистане ($p = 0,003$), так и на Востоке Украины – соответственно $p = 0,037$ и $p < 0,001$. В Чеченской Республике частота ЧМТ тяжелой степени также превышала частоту такой травмы в мирное время, но это различие не достигало статистической значимости – $p = 0,071$.

Среди участников боевых действий в ВК «Иракская свобода», «Несокрушимая свобода» и «Новый рассвет» частота легкой черепно-мозговой травмы (лЧМТ) составляла от 15,2 до 22,8% [42]. По данным [48, 49] ЧМТ умеренной тяжести было диагностировано у 17% ветеранов. Министерство обороны США за период 2001-2012 гг. зафиксировало 83% пациентов с лЧМТ [35]. У 15% (от 10% до 25%) комбатантов с ЧМТ легкой степени со временем развивается так называемый постконтузионный синдром и ПТСР [36].

Выявлены различия между уровнями общей и первичной заболеваемости УБД с ЧМТ и мужского населения Российской Федерации аналогичного возраста, не принимавшего участия в боевых действиях [10, 13]. Результаты сравнительного анализа этих показателей представлены в таблице 5. Как видно из таблицы, на 1-м и 2-м местах по уровню распространенности среди мужского населения РФ находятся болезни системы кровообращения (класс IX) и болезни органов дыхания (класс X), а среди УБД – болезни органов дыхания (класс X) и системы кровообращения (класс IX). 3-е место в обеих популяциях занимают болезни костно-мышечной системы (класс XIII). По уровню заболеваемости 1-е место среди мужчин РФ и среди УБД занимают болезни органов дыхания (класс X). На 2-м и 3-м местах среди мужского населения РФ находятся травмы и отравления (класс XIX) и болезни мочеполовой системы (класс XIV), а среди УБД – болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (класс IV) и болезни органов пищеварения (класс XI).

Таблица 5. Общая и первичная заболеваемость участников боевых действий и мужского населения РФ, случаев на 1000 человек

Классы болезней по МКБ-10	Заболеваемость				Относительный риск (ОР)	
	Общая (ОЗ)		Первичная (ПЗ)		ОЗ	ПЗ
	УБД	Мужчины РФ	УБД	Мужчины РФ		
Класс II. Новообразования	40,7	50,7	7,3	14,0	0,40*	0,34*
Класс IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	146,3	68,0	105,7	8,8	1,08	8,08*
Класс V. Психические расстройства и расстройства поведения	170,7	51,3	40,7	5,1	1,69*	5,63*
Класс IX. Болезни системы кровообращения.	569,1	273,2	65,0	30,4	1,05	1,49
Класс X. Болезни органов дыхания.	642,3	218,0	219,5	153,4	1,48*	0,99
Класс XI. Болезни органов пищеварения	276,4	104,9	97,6	24,0	1,32*	2,80*
Класс XII. Болезни кожи и подкожной клетчатки	24,4	58,6	16,3	38,5	0,21*	0,28*
Класс XIII. Болезни костно-мышечной системы	325,2	142,0	48,8	31,1	1,15	1,09
Класс XIV. Болезни мочеполовой системы	146,3	126,7	41,4	52,5	0,58*	0,54*
Класс XIX. Травмы, отравления	8,1	88,3	8,1	88,2	0,05*	0,05*

Примечание: * – $p < 0,05$

ОР общей заболеваемости УБД болезнями V, X и XI классов в сравнении с мужским населением РФ составляют 1,69 ($p < 0,001$); 1,48 ($p < 0,001$) и 1,32 ($p < 0,01$). Обращает на себя внимание высокая первичная заболеваемость среди УБД болезнями IV, V и XI классов, риски которых достигают соответственно 8,08; 5,63 и 2,80 ($p < 0,001$). С течением времени у УБД, получивших черепно-мозговую травму, наблюдается различная динамика уровней общей и первичной заболеваемости [8]. Сравнение уровней заболеваемости УБД в разные временные периоды [10] выявило выраженный прирост общей и первичной заболеваемости болезнями эндокринной системы, расстройствами питания и нарушениями обмена веществ (класс IV) – соответственно 82,7 и 76,1%, болезнями органов пищеварения (класс XI) – 86,3 и 74,2%, и болезнями мочеполовой системы (класс XIV) – 82,7 и 69,3%. Прирост общей и первичной заболеваемости болезнями системы кровообращения (класс IX) составил соответственно 77,8 и 22,2%. Выполнен анализ среднегодовых темпов прироста заболеваемости по классам болезней (МКБ-10) за 10-летний период. Результаты анализа представлены на рис. 4.

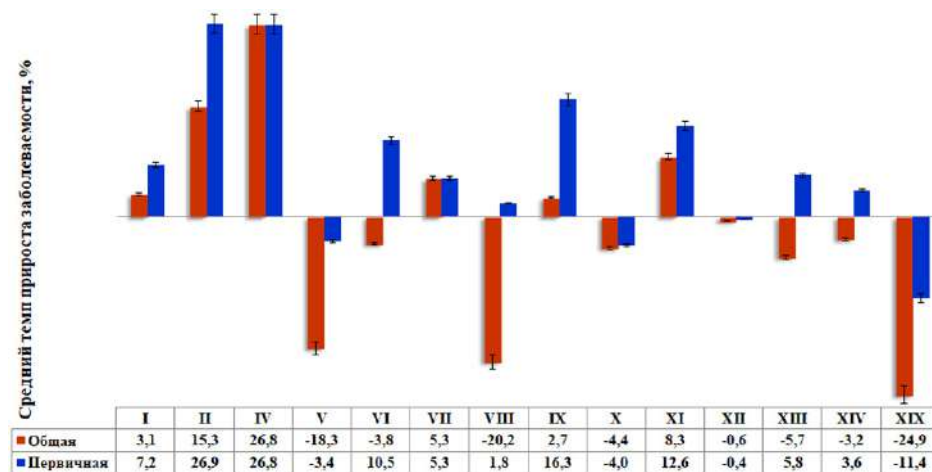


Рис. 4. Средний темп прироста общей и первичной заболеваемости УБД с черепно-мозговой травмой, %.

Как показано на рисунке, наблюдается выраженное снижение общей заболеваемости болезнями V (Психические расстройства и расстройства поведения), VIII (Болезни уха и сосцевидного отростка) и XIX (Травмы и отравления) классов и заметный рост болезней II (Новообразования) и IV (Болезни эндокринной системы) классов. Динамика первичной заболеваемости характеризуется незначительным снижением болезней V, X (Болезни органов дыхания) и XIX классов и высоким темпом прироста болезней II, IV, VI (Болезни нервной системы), IX (Болезни системы кровообращения) и XI (Болезни органов пищеварения).

Оценка прироста общей и первичной заболеваемости отдельными классами болезней (по МКБ-10) приведена в табл. 6.

Таблица 6. Отношение шансов роста заболеваемости участников боевых действий с черепно-мозговой травмой

Классы по МКБ-10	Заболеваемость			
	Общая		Первичная	
	OR (95% ДИ)	P	OR (95% ДИ)	P
IV. Болезни эндокринной системы	21.19 (2,62-171,3)	<0,001	14.59 (1,91-111,1)	<0,001
VI. Болезни нервной системы	1.67 (0,75-3,67)	0,200	2.69 (1,51-4,81)	<0,001
VII. Болезни глаза и его придаточного аппарата	5.11 (0,92-28,2)	0,039	1.87 (0,34-10,3)	0,463
IX. Болезни системы кровообращения	3.57 (1,71-7,42)	<0,001	5.03 (2,81-8,99)	<0,001
X. Болезни органов дыхания.	1.67 (0,95-2,94)	0,075	0.57 (0,33-0,98)	0,043
XI. Болезни органов пищеварения	6.43 (2,94-14,0)	<0,001	3.29 (1,64-6,59)	<0,001

Из таблицы видно, что наиболее высоким ростом отличаются болезни IV, IX и XI классов общей и первичной заболеваемости.

Значимым фактором в формировании соматической патологии у комбатантов является ПТСР. Данные о распространенности этой патологии среди УБД весьма противоречивы. Так, среди участников войны в Афганистане она варьирует от 23 до 58% [14], а по данным [5] – от 10 до 40-50%. Среди военнослужащих США распространенность ПТСР, связанного с боевыми действиями, колеблется в пределах от 14 до 16% [38], среди участвовавших в операциях «Иракская свобода» в Ираке и «Несокрушимая свобода» в Афганистане частота ПТСР составляет от 5 до 17% [46].

ПТСР возникает вследствие реакции на травматическое событие с риском серьезных травм или телесных повреждений и чаще встречается у УБД по сравнению с военнослужащими, не принимавшими участие в боевых действиях. Установлено, что ПТСР развивается со временем у 15% (от 10% до 25%) комбатантов с ЧМТ легкой степени [36]. Частота ПТСР среди военнослужащих в Ираке и в Афганистане в 2,5 раза превышала этот показатель среди обслуживающего персонала. [41]. Установлено, что шансы развития ПТСР у военнослужащих с боевой травмой в 2,1 раза выше, чем при не боевой травме (OR=2,1) [43], прогностическим фактором развития ПТСР может служить тяжесть боевого ранения (OR= 9,1) [39]. Отмечено, что при взрывной травме частота ПТСР выше, чем при тупой. Учет этого факта имеет значение для оценки результатов лечения и определения инвалидности [36]. Индикатором тяжести ПТСР являются симптомы, связанные с расстройствами личности. Организация реабилитации комбатантов с ПТСР требует комплексного подхода [22, 23].

Ранения и травмы, полученные УБД, определяют особенности развивающихся впоследствии соматических заболеваний. Для ветеранов локальных войн в Афганистане и на Северном Кавказе характерны повышенный уровень общей заболеваемости и взаимное отягощение течения соматической и психической патологии [18]. Выявлена связь боевого ПТСР с болезнями костно-мышечной системы, органов пищеварения и кровообращения [15, 25] – соответственно 90,4 и 90,1%, 50,6 и 50,9, 48,1 и 48,8%.

У ветеранов операций в Ираке и Афганистане выявлена достоверная связь между ПТСР и болезнями нервной системы (OR=1,98), системы кровообращения (OR=1,29), органов

пищеварения (OR=1,34) и костно-мышечной системы (OR=1,84). Установлено, что у этих комбатантов раньше, чем у ветеранов без ПТСР, развиваются болезни нервной системы (OR=1,81), системы кровообращения (OR=1,36) и органов пищеварения (OR=1,24) [31].

Анализ уровня и структуры заболеваемости УБД, позволяет определить приоритетные направления лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий и количество нуждающихся. Опыт показал, что нуждаемость участников локальных войн и вооруженных конфликтов в медицинской реабилитации составляет от 90,0% [26] до 93,3% [21]. Современные вооруженные конфликты характеризуются высокой частотой множественных и сочетанных ранений, доля которых в общей структуре боевых санитарных потерь составляет от 50,0 до 70,0% [9]. В Афганистане множественные и сочетанные повреждения варьировали от 16% в 1980 году до 72,8% в 1985 г., на Северном Кавказе частота политравмы в 1994-1996 гг. – 32,2% [7], а в 1999-2002 гг. – 47,4% [16]. Боевая политравма сочетается с соматической патологией у 88,6% УБД [30], имеющей тенденцию к утяжелению в отдаленные сроки после ранения и травмы, в связи с этим нуждаемость этой когорты в медицинской реабилитации достигает 100%. Такие пациенты нуждаются в комплексных реабилитационных мероприятиях, объединенных в дифференцированные программы с учетом индивидуальных особенностей личности и сформировавшейся патологии.

По данным зарубежных авторов [32, 47] среди участников операций «Иракская свобода» и «Несокрушимая свобода» в наиболее сложной реабилитации нуждаются ветераны и военнослужащие с множественными повреждениями, особенно в сочетании с ЧМТ. Для них созданы специальные Реабилитационные центры политравмы, в которых работают специалисты, имеющие высокий уровень знаний и практических навыков в лечении и реабилитации ЧМТ и стрессовых расстройств. Комплексную помощь таким пациентам обеспечивают междисциплинарные бригады, состоящие из специалистов различных реабилитационных дисциплин, при этом важную роль в обеспечении и координации реабилитационной помощи таким пациентам играют физиотерапевты [44].

Заключение

Актуальность проблемы реабилитации участников боевых действий в настоящее время не только сохраняется, но и возрастает в связи с проведением специальной военной операции, в которой участвуют как военнослужащие, так и добровольцы. Все они подвергаются воздействию комплекса неблагоприятных факторов боевой обстановки, получают боевые ранения и травмы, на фоне которых с течением времени развивается соматическая и психоневрологическая патология.

Важным элементом планирования и разработки мероприятий медицинской реабилитации комбатантов является анализ санитарных потерь в современных вооруженных конфликтах и прогнозирование на основе полученных результатов вероятности развития у участников боевых действий последствий боевой патологии.

Результаты прогнозирования последствий боевой патологии являются основой для выбора методов и технологий медицинской реабилитации и разработки специальных комплексных реабилитационных программ, предназначенных не только для УБД с повреждениями опорно-двигательного аппарата, но и с другой боевой патологией и ее последствиями [20]. Поэтому при планировании и организации медицинской реабилитации УБД в современных вооруженных конфликтах необходимо учитывать особенности боевой патологии хирургического, терапевтического и психоневрологического профилей на формирование отдаленных последствий. Медицинская реабилитация должна начинаться как можно раньше и носить индивидуальный характер, что особенно важно при боевой патологии в сочетании с ПТСР [15]. Организация реабилитации УБД с ПТСР требует комплексного подхода [22, 23].

Индивидуальная программа и методы медицинской реабилитации определяются с учетом диагноза и реабилитационного потенциала каждого пациента, его социально-гигиенической характеристики, влияния факторов среды обитания и оценки результатов реабилитационных мероприятий. Методы восстановительного лечения включают ЛФК, механотерапию, физиотерапию, кинезотерапию, психотерапию, массаж, игло-, рефлекс- и бальнеотерапию [11].

Литература (references)

1. Белевитин А.Б., Шелепов А.М., Русев И.Т., Прокин И.Г., Столяр В.П. Санитарные потери: классификация, понятия и проблемы // Военно-медицинский журнал. – 2009. – Т.330, №8. – С. 4-10. [Belevitin A.B., Sheleпов A.M., Rusev I.T., Prokin I.G., Stolyar V.P. *Sanitarnye poteri: klassifikatsiya, ponyatiya i problem* / Sanitarium casualty: classification, notions and problems. Russian Military Medical Journal. – 2009. – V.330, N8. – P. 4-10. URL: <https://journals.eco-vector.com/0026-9050/article/view/72670/53215> (in Russian)]
2. Блащенко Е.Ю. Анализ заболеваемости военнослужащих, участвующих в боевых действиях // Современные проблемы науки и образования: Материалы Международной научно-практической конференции (Чебоксары, 26 июля 2019 г.). – Чебоксары: Изд-во «Экспертно-методический центр», 2019. – С. 25-28 (382 с.). [Blashchenko E.Yu. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. Modern Problems of Science and Education: Materials of the International Scientific and Practical Conference (Cheboksary, July 26, 2019). – Cheboksary: “Ekspertno-metodicheskiy tsentr” Pub., 2019. – P. 25-28 (382 p.) URL: <https://emc21.ru/wp-content/uploads/2019/07/Blashhenko-1.pdf> (in Russian)]
3. Бова А.А., Рудой А.С., Трегубов С.Е. Характеристика боевой терапевтической патологии на современном этапе // Военная медицина. – 2016. – №2 (39). – С. 16-21. [Bova A.A., Rudoy A.S., Tregubov S.E. *Kharakteristika boevoy terapevticheskoy patologii na sovremennom etape* / Features of battle therapeutic pathology at the present stage. Russian Military Medical Journal. – 2016. – N2 (39). – P. 16-21. (in Russian)]
4. Военно-полевая хирургия локальных войн и вооруженных конфликтов: Руководство для врачей / Под ред. Е.К. Гуманенко, И.М. Самохвалова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 42-44 (672 с.) [Voenno-polevaya khirurgiya lokal'nykh voyn i vooruzhennykh konfliktov: *Rukovodstvo dlya vrachey*. The guidelines for doctors. Ed. E.K. Gumanenko, I.M. Samokhvalova. – Moscow: GEOTAR-Media Pub., 2011. – P. 42-44 (672 p.) (in Russian)]
5. Евдокимов В.И., Рыбников В.Ю., Шамрей В.К. Боевой стресс: наукометрический анализ отечественных публикаций (2005–2017 гг.): научное издание. – СПб.: Политехника-принт, 2018. – 170 с. [Evdokimov V.I., Rybnikov V.Yu., Shamrey V.K. *Boevoy stress: naukometricheskiy analiz otechestvennykh publikatsiy (2005–2017 gg.): nauchnoe izdanie*. Scientific publication. – Saint-Petersburg: Politekhnik-a-print Pub., 2018. – 170 p. URL: https://nrcerm.ru/files/book/evdok_i_dr_boevoy_stress.pdf (in Russian)]
6. Емелин А.Ю. Организация и сравнительная клиничко-неврологическая характеристика боевой травмы головного мозга в вооруженных локальных конфликтах современности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 1996. – 19 с. [Emelin A.Yu. *Organizatsiya i sravnitel'naya kliniko-nevrologicheskaya kharakteristika boevoy travmy golovnogo mozga v vooruzhennykh lokal'nykh konfliktakh sovremennosti* (kand. dis.). Organization and comparative clinical and neurological characteristics of combat traumatic brain injury in armed local conflicts of today (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Saint-Petersburg, 1996. – 19 p. URL: <https://medical-diss.com/docreader/422617/a#?page=1> (in Russian)]
7. Исаханов С.В., Кириченко Е.А., Рогов Л.А. Оценка структуры санитарных потерь при некоторых военных конфликтах и опыт оказания квалифицированной и специализированной медицинской помощи в военном госпитале внутренних войск МВД РФ раненым и больным из района боевых действий // Вятский медицинский вестник. – 2002. – №2. – С. 50-53. [Isakhanov S.V., Kirichenko E.A., Rogov L.A. *Otsenka struktury sanitarnykh poter' pri nekotorykh voennykh konfliktakh i opyt okazaniya kvalifitsirovannoy i spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi v voennom gospitale vnutrennikh voysk MVD RF ranenym i bol'nyim iz rayona boevykh deystviy*. Medical newsletter of Vyatka. – 2002. – N2. – P. 50-53. (in Russian)]
8. Маньяков Р.Р. Закономерности формирования заболеваемости среди участников контртеррористических операций после получения боевых черепно-мозговых травм // Медицина катастроф: обучение, наука и практика: материалы Научно-практической конференции (Москва, 20 ноября 2015 г.). – М., 2015. – С. 47-52 (226 с.). [Man'yakov R.R. *Meditsina katastrof: obuchenie, nauka i praktika: materialy Nauchno-prakticheskoy konferentsii*. Disaster Medicine: Training, Science and Practice: Materials of the scientific and practical conference (Moscow, November 20, 2015). – Moscow, 2015. – P. 47-52 (226 p.) (in Russian)]
9. Маньяков Р.Р. Научное обоснование совершенствования медико-социальной реабилитации участников контртеррористических операций, получивших боевые черепно-мозговые травмы (на примере Тамбовской области): дис. ... канд. мед. наук. М., 2016. – 189 с. [Man'yakov R.R. *Nauchnoe obosnovanie sovershenstvovaniya mediko-sotsial'noy reabilitatsii uchastnikov kontrterroristicheskikh operatsiy, poluchivshikh boevye cherepno-mozgovye travmy (na primere Tambovskoy oblasti)* (kand. dis.). Scientific rationale for improving the medical and social rehabilitation of participants in counter-terrorist operations who received combat head injuries (the example of the Tambov region) (Candidate Thesis). – Moscow, 2016. – 189 p. URL: <https://studizba.com/files/show/pdf/42916-6-dissertaciya.html> (in Russian)]
10. Маньяков Р.Р., Османов Э.М. Анализ заболеваемости участников боевых действий с последствиями боевых черепно-мозговых травм // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2014. – Т.19, №1. – С. 94-98. [Man'yakov R.R., Osmanov E.M. *Analiz zaboлеваemosti*

- uchastnikov boevykh deystviy s posledstviyami boevykh cherepno-mozgovykh travm.* Tambov University Reports. Series: Natural and technical sciences. – 2014. – V.19, N1. – P. 94-98. (in Russian)]
11. Меметов С.С., Шаркунов Н.П. Некоторые особенности комплексной реабилитации участников боевых действий с последствиями черепно-мозговых травм в трудоспособном возрасте // Научный форум: Медицина, биология и химия: материалы VIII международной научно-практической конференции (Москва, 25-30 декабря 2017 г.). – М., 2017. – С. 58-62 (126 с.). [Memetov S.S., Sharkunov N.P. Nauchnyy forum: Meditsina, biologiya i khimiya / Scientific Forum: Medicine, Biology and Chemistry: Proceedings of the VIII International Scientific and Practical Conference (Moscow, December 25-30, 2017). – Moscow, 2017. – P. 58-62 (126 p.) (in Russian)]
 12. Мерзлякин А.В., Пономаренко Г.Н., Воронина Л.А., Довгань И.А., Воронин С.В. Организация медицинской реабилитации военнослужащих Вооруженных Сил Российской Федерации в санаторно-курортных организациях // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2016. – №3 (55). – С. 151-157. [Merzlikin A.V., Ponomarenko G.N., Voronina L.A., Dovgan' I.A., Voronin S.V. *Organizatsiya meditsinskoy reabilitatsii voennosluzhashchikh Vooruzhennykh Sil Rossiyskoy Federatsii v sanatorno-kurortnykh organizatsiyakh.* Bulletin of the Russian Military Medical Academy. – 2016. – N3 (55). – P. 151-157. (in Russian)]
 13. Мешков Н.А. Состояние здоровья и проблемы медицинской реабилитации ветеранов боевых действий // Инвалиды и общество. – 2015. – №1 (15). – С. 10-21. [Meshkov N.A. *Sostoyanie zdorov'ya i problemy meditsinskoy reabilitatsii veteranov boevykh deystviy.* Disabled people and society. – 2015. – N1 (15). – P. 10-21. (in Russian)]
 14. Оточина И.А., Щеголева Т.В., Ичитовкина Е.Г. Эффективность бригадного полипрофессионального подхода при проведении терапии и реабилитации полицейских с расстройствами психического здоровья // Журнал практического психолога. – 2019. – №2. – С. 151-160. [Otochina I.A., Shchegoleva T.V., Ichitovkina E.G. *Effektivnost' brigadnogo poliprofessional'nogo podkhoda pri provedenii terapii i reabilitatsii politseyskikh s rassstroystvami psikhicheskogo zdorov'ya.* Journal of Practical Psychologist. – 2019. – N2. – P. 151-160. URL: <https://Журнал-практического-психолога.pdf> (moacadem.ru) (in Russian)]
 15. Паценко М.Б., Мироненко Д.А. Особенности стресс-индуцированной соматической патологии у ветеранов боевых действий (часть II) // Госпитальная медицина: наука и практика. – 2022. – Т.5, №2. – С. 33-38. [Patsenko M.B., Mironenko D.A. *Osobennosti stress-indutsirovannoy somaticheskoy patologii u veteranov boevykh deystviy (chast' II)* / Stress-induced somatic pathology peculiarities of combat veterans (part II). Hospital medicine: science and practice. – 2022. – V.5, N2. – P.33-38. URL: <https://doi.org/10.34852/GM3CVKG.2022.73.86.007> (in Russian)]
 16. Петров Ю.Н. Характеристика санитарных потерь хирургического профиля в современных военных конфликтах: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2016. – 22 с. [Petrov Yu.N. *Kharakteristika sanitarnykh poter' khirurgicheskogo profilya v sovremennykh voennykh konfliktakh (kand. dis.).* Characteristics of surgical casualties during contemporary armed conflicts. (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Saint-Petersburg, 2016. – 22 p. (in Russian)]
 17. Полищук Н.Е., Данчин А.А., Гончарук О.Н. Стратегия лечения пострадавших при боевой черепно-мозговой травме // Украинский нейрохирургический журнал. – 2016. – №1. – С. 31-39. [Polishchuk N.E., Danchin A.A., Goncharuk O.N. *Strategiya lecheniya postradavshikh pri boevoy cherepno-mozgovooy travme* / Treatment strategy at combat traumatic brain injury. Ukrainian neurosurgical journal. – 2016. – N1. – P. 31-39. (in Russian)]
 18. Посттравматическое стрессовое расстройство / под ред. В.А. Солдаткина. – Ростов н/Д: Изд-во РостГМУ, 2015. – 624 с. [Posttraumatic stress disorder / Ed. V.A. Soldatkin. – Rostov-on-Don: RostSMU, 2015. – 624 p. URL: <https://nikitenko.kuz-edu.ru/files/nikitenko/%D0%9A%D0%BD%D0%B8%D0%B3%D0%B8/08-11-43-soldatkin.pdf>. (in Russian)]
 19. Русанов С.Н., Авхименко М.М. Современный вооруженный конфликт: некоторые медицинские, социальные и экологические последствия // Медицинская сестра. – 2015. – №8. – С. 47-50. [Rusanov S.N., Avkhimenko M.M. *Sovremennyy vooruzhennyy konflikt: nekotorye meditsinskie, sotsial'nye i ekologicheskie posledstviya.* The scientific-applied journal "Meditsinskaya sestra". – 2015. – N8. – P. 47-50. URL: <https://medestrajournal.ru/ru/25879979-2015-08-11> (in Russian)]
 20. Русева С.В., Пономаренко Г.Н., Русев И.Т., Дергачёв В.Б. Эффективность медицинской реабилитации раненых военнослужащих в вооружённых конфликтах // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2014. – №1 (45). – С. 116-120. [Ruseva S.V., Ponomarenko G.N., Rusev I.T., Dergachev V.B. *Effektivnost' meditsinskoy reabilitatsii ranenyykh voennosluzhashchikh v vooruzhennykh konfliktakh.* Bulletin of the Russian Military Medical Academy. – 2014. – N1 (45). – P. 116-120. URL: https://www.vmeda.org/wp-content/uploads/2016/pdf/2_116-120.pdf (in Russian)]
 21. Сабанин Ю.В., Фесюн А.Д., Кореньяк Р.Ю. Основные принципы существующей системы медико-психологической реабилитации военнослужащих внутренних войск МВД России и дальнейшее

- направление ее совершенствования // Медицинский вестник МВД. – 2011. – №1 (50). – С. 2-6. [Sabanin Yu.V., Fesyun A.D., Korenyak R.Yu. *Osnovnye printsipy sushchestvuyushchey sistemy mediko-psikhologicheskoy reabilitatsii voennosluzhashchikh vnutrennikh voysk MVD Rossii i dal'neyshee napravlenie ee sovershenstvovaniya* / Main principles of the system of medical and psychological rehabilitation of the internal troops of the Ministry of the Interior of Russia servicemen and the further direction of its improvement. Medical Bulletin of the Ministry of the Interior. – 2011. – N1 (50). – P. 2-6. (in Russian)]
22. Сукиасян С.Г., Тадевосян М.Я. Боевой стресс и органическое поражение головного мозга: вариант динамики посттравматического стрессового расстройства // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т.120, №9. – С. 19-27. [Sukiasyan S.G., Tadevosyan M.Ya. *Boevoy stress i organicheskoe porazhenie golovnogogo mozga: variant dinamiki posttravmaticheskogo stressovogo rasstroystva* / Combat stress and organic brain injury: type of the dynamics of posttraumatic stress disorder. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. – 2020. – V.120, N9. – P. 19-27. URL: <https://doi.org/10.17116/jnevro202012009119> (in Russian)]
23. Сукиасян С.Г., Тадевосян М.Я. Роль личности в развитии боевого посттравматического стрессового расстройства // Психолог. – 2013. – №2. – С. 258-308. [Sukiasyan S.G., Tadevosyan M.Ya. *Rol' lichnosti v razvitií boevogo posttravmaticheskogo stressovogo rasstroystva*. Psychologist. – 2013. – N2. – P. 258-308. URL: <https://doi.org/10.7256/2306-0425.2013.2.252> (in Russian)]
24. Ткачук Н.А., Жекалов А.Н., Гаврилюк Б.Л., Аржавкина Л.Г., Крючкова А.С. Санитарные потери терапевтического профиля в локальных войнах и вооруженных конфликтах // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. – 2017. – Т.18. – С. 300-312. [Tkachuk N.A., Zhekalov A.N., Gavrilyuk B.L., Arzhavkina L.G., Kryuchkova A.S. *Sanitarnye poteri terapevticheskogo profilya v lokal'nykh voynakh i vooruzhennykh konfliktakh* / Therapeutic group of casualties in local wars and armed conflicts. Medline.ru. Russian Biomedical Journal. – 2017. – V.18. – P. 300-312. (in Russian)]
25. Торгашов М.Н., Мякотных В.С., Боровкова Т.А. Клинико-патогенетические взаимоотношения разных вариантов стресс-индуцированных состояний и ускоренного старения у ветеранов боевых действий // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2016. – №1 (56). – С. 86-90. [Torgashov M.N., Myakotnykh V.S., Borovkova T.A. *Kliniko-patogeneticheskie vzaimootnosheniya raznykh variantov stress-indutsirovannykh sostoyaniy i uskorennoy stareniya u veteranov boevykh deystviy* / Clinical and pathogenetic relationships of different variants of stress-induced conditions and accelerated aging combat veterans. Journal of Ural medical academic science. – 2016. – N1 (56). – P. 86-90. (in Russian)]
26. Тришкин Д.В., Долгих С.В., Мерзликин А.В., Коваленко А.В., Воронин С.В. Организационные основы совершенствования медицинской реабилитации в санаторно-курортных организациях Вооруженных Сил // Военно-медицинский журнал. – 2017. – Т.338, №3. – С. 4-14. [Trishkin D.V., Dolgikh S.V., Merzlikin A.V., Kovalenko A.V., Voronin S.V. *Organizatsionnye osnovy sovershenstvovaniya meditsinskoj reabilitatsii v sanatorno-kurortnykh organizatsiyakh Vooruzhennykh Sil* / Organisational basics of medical rehabilitation improvement in the health resort organisations of the Armed Forces. Military medical journal. – 2017. – V.338, N3. – P. 4-14. (in Russian)]
27. Халимов Ю.Ш. Боевая терапевтическая травма: вчера, сегодня, завтра // Газета Военно-медицинской академии «Военный врач». – 18.12.2019. – №№16-17 (1955-1956). [Khalimov Yu.Sh. *Boevaya terapevticheskaya travma: vchera, segodnya, zavtra*. Military Medical Academy newspaper "Military Doctor". – Dec 18, 2019. – NN16-17 (1955-1956). URL: <https://www.vmeda.org/wp-content/uploads/2019/12/vv-16-17.pdf> (in Russian)]
28. Халимов Ю.Ш., Ткачук Н.А., Жекалов А.Н. Формирование санитарных потерь терапевтического профиля в локальных войнах и вооруженных конфликтах // Военно-медицинский журнал. – 2012. – Т.333, №9. – С. 4-11. [Khalimov Yu.Sh., Tkachuk N.A., Zhekalov A.N. *Formirovanie sanitarnykh poter' terapevticheskogo profilya v lokal'nykh voynakh i vooruzhennykh konfliktakh* / Formation of sanitary losses of therapeutic profile in local wars and military conflicts. Military medical journal. – 2012. – V.333, N9. – P. 4-11. (in Russian)]
29. Черненко И.И., Куфтерина Н.С., Мищенко В.Н., Волошин-Гапонов И.К. Сравнительная характеристика качества жизни лиц, перенесших боевую черепно-мозговую травму // Медицинские новости Грузии. – 2018. – №2 (275). – С. 12-17. [Chernenko I.I., Kufterina N.S., Mishchenko V.N., Voloshin-Gaponov I.K. *Sravnitel'naya kharakteristika kachestva zhizni lits, perenessikh boevuyu cherepno-mozgovuyu travmu* / Distant consequences and the quality of life of patients with military-related craniocerebral trauma. Georgian medical news. – 2018. – N2 (275). – P. 12-17. URL: <https://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/19314/1/med275-16-21.pdf> (in Russian)]
30. Ярошенко В.П. Висцеральная патология у раненых с минно-взрывными ранениями и современная система их медицинской реабилитации: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2006. – 42 с. [Yaroshenko V.P. *Vistseral'naya patologiya u ranenykh s minno-vzryvnymi raneniyami i sovremennaya sistema ikh meditsinskoj reabilitatsii (doctoral dis.)*. Visceral Pathology in Wounded with Mine Blast Wounds and Modern

- System of Their Medical Rehabilitation (Author's Abstract of *Doctoral Thesis*). – Moscow, 2006. – 42 p. (in Russian)]
31. Andersen J., Wade M., Possemato K., Ouimette P. Association between posttraumatic stress disorder and primary care provider-diagnosed disease among Iraq and Afghanistan veterans // *Psychosomatic medicine*. – 2010. – V.72, N5. – P. 498-504. URL: <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181d969a1>
 32. Armstrong M., Champagne J., Mortimer D.S. Department of Veterans Affairs Polytrauma Rehabilitation Centers: Inpatient Rehabilitation Management of Combat-Related Polytrauma // *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*. – 2019. – V.30, N1. – P. 13-27. [DOI: 10.1016/j.pmr.2018.08.013].
 33. Belmont P.J. Jr, Goodman G.P., Zacchilli M., Posner M., Evans C., Owens B.D. Incidence and epidemiology of combat injuries sustained during "the surge" portion of operation Iraqi Freedom by a U.S. Army brigade combat team // *Journal of trauma*. – 2010. – V.68, N1. – P. 204-10. URL: <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3181bdcf95>
 34. Belmont P.J. Jr, McCriskin B.J., Sieg R.N., Burks R., Schoenfeld A.J. Combat wounds in Iraq and Afghanistan from 2005 to 2009 // *Journal of trauma and acute care surgery*. – 2012. – V.73, N1. – P. 3-12. URL: <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318250bfb4>
 35. Betz J., Zhuo J., Roy A., Shanmuganathan K., Gullapalli R.P. Prognostic value of diffusion tensor imaging parameters in severe traumatic brain injury // *Journal of neurotrauma*. – 2012. – V.29, N7. – P. 1292–305. URL: <https://doi.org/10.1089/neu.2011.2215>
 36. DePalma R.G. Combat TBI: History, Epidemiology, and Injury Modes. In: *Brain Neurotrauma: Molecular, Neuropsychological, and Rehabilitation Aspects*. Kobeissy F.H. ed. – Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis, 2015. – Chapter 2. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK299230/>
 37. D'Souza E.W., MacGregor A.J., Dougherty A.L., Olson A.S., Champion H.R., Galarneau M.R. Combat injury profiles among U.S. military personnel who survived serious wounds in Iraq and Afghanistan: A latent class analysis // *PLoS One*. – 2022. – V.17, N4. – P. e0266588. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266588>
 38. Gates M.A., Holowka D.W., Vasterling J.J., Keane T.M., Marx B.P., Rosen R.C. Posttraumatic stress disorder in veterans and military personnel: epidemiology, screening, and case recognition // *Psychological services*. – 2012. – V.9, N4. – P. 361-82. URL: <https://doi.org/10.1037/a0027649>
 39. Grieger T.A., Cozza S.J., Ursano R.J., Hoge C., Martinez P.E., Engel C.C., Wain H.J. Posttraumatic stress disorder and depression in battle-injured soldiers // *American journal of psychiatry*. – 2006. – V.163, N10. – P. 1777-83. URL: <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.10.1777>
 40. Helzer J.E., Robins L.N., McEvoy L. Posttraumatic stress disorder in the general population // *New England journal of medicine*. – 1987. – V.317, N26. – P. 1630-1634. URL: <https://doi.org/10.1056/NEJM198712243172604>
 41. Hines L.A., Sundin J., Rona R.J., Wessely S., Fear N.T. Posttraumatic stress disorder post Iraq and Afghanistan: prevalence among military subgroups // *Canadian journal of psychiatry*. – 2014. – V.59, N9. – P. 468-79. URL: <https://doi.org/10.1177/070674371405900903>
 42. Kong, L.Z., Zhang, R.L., Hu S.H., Lai J.B. Military traumatic brain injury: a challenge straddling neurology and psychiatry // *Military Medical Research*. – 2022. – V.9, N2. URL: <https://doi.org/10.1186/s40779-021-00363-y>
 43. Macgregor A.J., Tang J.J., Dougherty A.L., Galarneau M.R. Deployment-related injury and posttraumatic stress disorder in US military personnel // *Injury*. – 2013. – V.44, N11. – P. 1458-64. URL: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2012.10.009>
 44. Marin R. Physical medicine and rehabilitation in the military: Operation Iraqi Freedom // *Military medicine*. – 2006. – V.171, N3. – P. 185-8. URL: <https://doi.org/10.7205/milmed.171.3.185>
 45. Owens B.D., Kragh J.F. Jr, Wenke J.C., Macaitis J., Wade C.E., Holcomb J.B. Combat wounds in operation Iraqi Freedom and operation Enduring Freedom // *Journal of trauma*. – 2008. – V.64, N2. – P. 295-9. URL: <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318163b875>. PMID: 18301189
 46. Peterson A.L., Luethcke C.A., Borah E.V., Borah A.M., Young-McCaughan S. Assessment and treatment of combat-related PTSD in returning war veterans // *Journal of clinical psychology in medical settings*. – 2011. – V.18, N2. – P. 164-75. URL: <https://doi.org/10.1007/s10880-011-9238-3>
 47. Sayer N.A., Cifu D.X., McNamee S., Chiros C.E., Sigford B.J., Scott S., Lew H.L. Rehabilitation needs of combat-injured service members admitted to the VA Polytrauma Rehabilitation Centers: the role of PM&R in the care of wounded warriors // *PM & R: the journal of injury, function, and rehabilitation*. – 2009. – V.1, N1. – P. 23-8. URL: <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2008.10.003>
 48. Taylor B.C., Hagel E.M., Carlson K.F., Cifu D.X., Cutting A., Bidelspach D.E., Sayer N.A. Prevalence and costs of co-occurring traumatic brain injury with and without psychiatric disturbance and pain among Afghanistan and Iraq War Veteran V.A. users // *Medical Care*. – 2012. – V.50, N4. – P. 342-346. URL: <https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e318245a558>
 49. Wilk J.E., Herrell R.K., Wynn G.H., Riviere L.A., Hoge C.W. Mild traumatic brain injury (concussion), posttraumatic stress disorder, and depression in U.S. soldiers involved in combat deployments: association with

postdeployment symptoms // Psychosomatic Medicine. – 2012. – V.74, N3. – P. 249-257. URL: <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e318244c604>

Информация об авторе

Мешков Николай Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель Научно-исследовательского центра, главный научный сотрудник отдела изучения механизмов действия физических факторов, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России, полковник медицинской службы в отставке.
E-mail: professor12@yandex.ru

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 543.42.062:615.07

3.4.1 Промышленная фармация и технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2022.4.26 EDN: TAFQUG

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ АТЕНОЛОЛА В НОВОЙ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ «АТЕНОЛОЗОЛЬ»

© Попова М.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И., Шаповалова Е.М.

Тюменский государственный медицинский университет, Россия, 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54

Резюме

Цель. Разработать спектрофотометрический способ анализа атенолола в новой мягкой лекарственной форме «Атенолозол», изготовленной на основе титансодержащего геля.

Методика. Для проведения анализа использовали фармацевтическую субстанцию атенолола, гель «Тизоль», мягкую лекарственную форму «Атенолозол», содержащую 0,5% бета-адреноблокатора в титансодержащей основе. Исследование осуществляли методом спектрофотометрии в ближней ультрафиолетовой области при помощи прибора СФ-2000. Разработанная методика валидирована в соответствии с ОФС.1.1.0012.15 по следующим параметрам: специфичность, линейность, прецизионность, правильность. Результаты экспериментальной работы статистически обрабатывали согласно требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации методами современной математической статистики (регрессионный анализ) с применением программы Microsoft Excel.

Результаты. При изучении спектров поглощения атенолола установлено, что анализ лекарственного вещества методом спектрофотометрии целесообразно проводить в области длин волн 275 нм. Чувствительность определения атенолола оценивали через открываемый минимум, который составляет 4,545 мкг/мл. Содержание изучаемого препарата в мягкой лекарственной форме устанавливали по уравнению градуировочного графика. Результаты исследования показали, что масса атенолола в мази «Атенолозол» находится в пределах 0,0403-0,0436 г, допустимых по нормативной документации для мягких лекарственных форм.

Заключение. По результатам исследования выбраны оптимальные условия проведения спектрофотометрического анализа, на основании чего разработан и предложен способ количественного определения атенолола в мази «Атенолозол» с относительной ошибкой, не превышающей $\pm 1,70\%$.

Ключевые слова: атенолол, тизоль, спектрофотометрия, количественное определение, валидация

SPECTROPHOTOMETRIC ANALYSIS OF ATENOLOL IN THE NEW SOFT DOSAGE FORM «ATENOLOZOL»

Popova M.I., Kobleva T.A., Sichko A.I., Shapovalova E.M.

Tyumen State Medical University, 54, Odessa St., 625023, Tyumen, Russia

Abstract

Objective. To develop a spectrophotometric method for the analysis of atenolol in a new soft dosage form "Atenolozol" made on the basis of a titanium-containing gel.

Methods. Atenolol pharmaceutical substance, «Tizol» gel, a soft dosage form «Atenolozol» containing 0,5 % of beta-adrenoblocker in a titanium-containing base were used for the analysis. The study was carried out by spectrophotometry in the near-ultraviolet region using the device SF-2000. The developed method was validated according to OFS.1.1.0012.15 according to the following parameters: specificity, linearity, precision, correctness. The results of the experimental work were statistically processed

according to the requirements of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation by methods of modern mathematical statistics (regression analysis), using Microsoft Excel.

Results. When studying the absorption spectra of atenolol, we have found that it is reasonable to analyze the drug substance by spectrophotometry in the wavelength range of 275 nm. The sensitivity of determining atenolol was estimated through the opening minimum, which is 4.545 µg/ml. The content of the drug under study in the soft dosage form was established according to the equation of the graduation diagram. The study results showed that the mass of atenolol in the ointment «Atenolozol» is within the range of 0.0403-0.0436 g, which is permitted by the regulatory documentation for the soft dosage forms.

Conclusions. According to the results of the study, optimal conditions for the spectrophotometric analysis were selected, on the basis of which the method of atenolol quantitative determination of «Atenolozol» ointment with the relative error not exceeding ±1,70 % was developed and suggested.

Keywords: atenolol, tizol, spectrophotometry, pharmaceutical analysis, validation

Введение

Атенолол – гидрофильный селективный антагонист бета-адренорецепторов – является эффективным средством лечения детских гемангиом как в энтеральной, так и местной терапии [9, 10]. В отличие от пропранолола, который служит препаратом выбора для лечения гиперплазии сосудов у детей, атенолол обладает меньшим количеством побочных эффектов, связанных с блокадой β₂-адренорецепторов [8]. Для лечения доброкачественных сосудистых опухолей врожденного генеза нами рекомендована мазь «Атенолозол», приготовленная на основе геля «Тизоль».

Внедрение новых препаратов в экстреморальное изготовление и промышленное производство требует разработки нормативно-технической документации, включающей разделы качественного и количественного анализа компонентов лекарственных форм, что позволит устанавливать качество их приготовления.

Цель исследования – разработать спектрофотометрический способ анализа атенолола в новой мягкой лекарственной форме «Атенолозол», изготовленной на основе титансодержащего геля.

Методика

Для осуществления анализа использовали фармацевтическую субстанцию атенолола, гель «Тизоль», мягкую лекарственную форму «Атенолозол», содержащую 0,5 % бета-адреноблокатора в титансодержащем аквагеле. В ходе экспериментального исследования использовали прибор фирмы ООО «ОКБ СПЕКТР» марки СФ-2000 и метод спектрофотометрии, зарекомендовавший себя как объективный, точный и наиболее востребованный метод в фармацевтическом анализе [4].

Статистическую обработку результатов эксперимента выполняли с использованием метода регрессионного анализа, определяя с помощью программы Microsoft Office Excel 2016 граничные значения доверительного интервала среднего результата ($M \pm m$) и непарный t-критерий Стьюдента при вероятности $\leq 0,05$.

При анализе атенолола в моделируемой смеси (0,5 % раствор атенолола в этаноле) в мерную колбу на 25,0 мл ($V_{\text{общ}}$) помещали 1,0 мл данного раствора (V) и этиловым спиртом доводили объем жидкости в колбе до метки. Затем, к 5,0 мл приготовленного раствора ($V_{\text{п}}$) добавляли этанол до 10,0 мл (V_1) и по отношению к спиртовому растворителю измеряли оптическую плотность смеси при $\lambda = 275$ нм в кювете с $l = 10$ мм. По полученным значениям опытов и уравнению калибровочного графика находили массу препарата ($C_{\text{атен}}$, мкг/мл) и рассчитывали содержание атенолола в лекарственной форме по формуле 1:

$$m_{\text{атен}} = \frac{C_{\text{атен}} \cdot V_{\text{общ}} \cdot V_1 \cdot 10}{10^5 \cdot V \cdot V_{\text{п}}} \quad (1)$$

Для определения содержания атенолола в изучаемой лекарственной форме «Атенолозол», около 0,5 г мази (точная навеска) растворяли при перемешивании в 10,0 мл этанола, смесь фильтровали,

используя складчатый фильтр «синяя лента». К 2,0 мл фильтрата приливали 3,0 мл этилового спирта и при $\lambda = 275$ нм с помощью спектрофотометра измеряли оптическую плотность смеси по отношению к этанольной вытяжке из мазевой основы, приготовленной аналогично методики анализа лекарственного препарата. Массу атенолола в анализируемой мази определяли, используя уравнение калибровочного графика и формулу 2:

$$m_{\text{атен}} = \frac{C_{\text{атен}} \cdot V_{\text{общ}} \cdot V_2 \cdot P}{10^6 \cdot a_{\text{мази}} \cdot V_1} \quad (2)$$

, где $a_{\text{мази}}$ – навеска мази, взятая на анализ, г; P – общая масса лекарственной формы, г; V_1 , V_2 – фактор разбавления (2,0 мл и 5,0 мл, соответственно); $V_{\text{общ}}$ – объем этанола, используемый для растворения мази, 10,0 мл.

Результаты исследования

С целью разработки способа спектрофотометрического анализа атенолола в новой лекарственной форме «Атенолозоль» изучили спектры поглощения селективного бета-блокатора в этаноле (рис. 1, кривая 4). На спектре отмечается три экстремальные полосы поглощения, одна из которых более выражена с максимум в области 222-224 нм ($\epsilon = 5118,75$). Менее выражены вторая и третья полосы с максимальными экстремумами при $\lambda = 275-276$ нм ($\epsilon = 1378,50$) и $\lambda = 282-283$ нм ($\epsilon = 1198,25$). Спектр поглощения атенолола имеет один минимум при $\lambda = 250-251$ нм ($\epsilon = 811$).

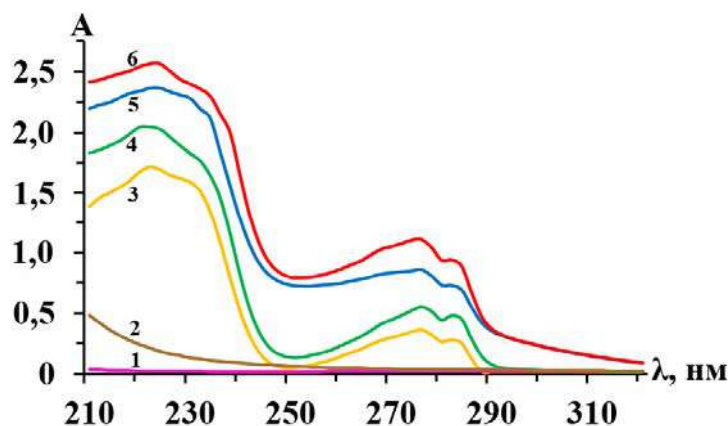


Рис. 1. Кривые зависимости оптической плотности тизоля, этанола и атенолола от длины волны. 1 – $4,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л раствор тизоля в этаноле; 2 – этанол; 3 – $2,6 \cdot 10^{-4}$ моль/л раствор атенолола в этанольной вытяжке из мази; 4 – $4,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л раствор атенолола в этаноле; 5 – этанольный раствор, содержащий $3,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л атенолола и $1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л тизоля; 6 – этанольный раствор, содержащий $5,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л атенолола и $1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л тизоля

Для количественного спектрофотометрического определения атенолола использовали этанольную вытяжку из мази и дальнейшие исследования проводили при втором максимуме поглощения ($\lambda = 275$ нм). Гель «Тизоль» и этиловый спирт в данной области практически не поглощают свет, в отличие от первого максимума светопоглощения атенолола в области 222-224 нм. Чувствительность анализа атенолола в мкг/мл рассчитывали по угловому коэффициенту калибровочного графика [1, 3]. Полученные данные представлены в табл. 1.

Специфичность. С целью определения специфичности снимали спектры поглощения этанола, этанольных растворов геля «Тизоль» и этанольной вытяжки атенолола из мази. Полученные спектры «плацебо» не содержали пики, характерные для растворов лекарственного средства (рис. 1, кривые 1 и 2).

Линейность. Для оценки линейности методики экспериментально определяли оптические плотности растворов атенолола в пределах от 20,0 мкг/мл до 120,0 мкг/мл. Проводили не менее пяти дублирующих опытов, по данным которых рассчитывали показатели регрессионного анализа (табл. 1).

Таблица 1. Результаты регрессионного анализа атенолола

x_i , МКГ/МЛ	y_i	$x_i y_i$	x_i^2	y_i^2	b	C, МКГ/МЛ
20	0,08	1,6	400	0,0064	0,0044	4,545
40	0,18	7,2	1600	0,0324		
60	0,27	16,2	3600	0,0729		
80	0,35	28	6400	0,1225		
100	0,44	44	10000	0,1936		
120	0,53	63,6	14400	0,2809		
420	1,85	160,6	36400	0,7087		

Оценивали статистическую незначимость свободного члена линейной зависимости (табл. 2). При показателях коэффициента корреляции $|r| \geq 0,99$ линейность считали оптимальной.

Таблица 2. Уравнение регрессии в методе УФ-спектрофотометрии атенолола

Уравнение регрессии	Коэффициент корреляции	$ a \leq t(P; f) \cdot S_a$ при $P = 95\%$	Уравнение прямой
$y = 0,0044x - 0,0027$	0,9996	$- 0,0027 < 0,1005$	$y = 0,0044x$

В процессе проведения эксперимента установили, что чувствительность количественного определения атенолола составляет 4,545 мкг/мл при $A(\min) = 0,02$, значение коэффициента корреляции удовлетворяет условию $|r| \geq 0,99$. Значение свободного члена линейной зависимости меньше его доверительного интервала. Экспериментальные данные дают основание перейти к уравнению прямой, проходящей через начало координат.

Построение калибровочного графика производили по экспериментальным данным (табл. 1). На графике, представленном на рисунке 2, наблюдается линейная зависимость между концентрацией атенолола и оптической плотностью. Это свидетельствует о подчинении основному закону светопоглощения при содержании препарата в исследуемом образце от 10,0 мкг/мл до 160,0 мкг/мл, что дает основание количественно определять атенолол в новой мягкой лекарственной форме спектрофотометрическим методом.

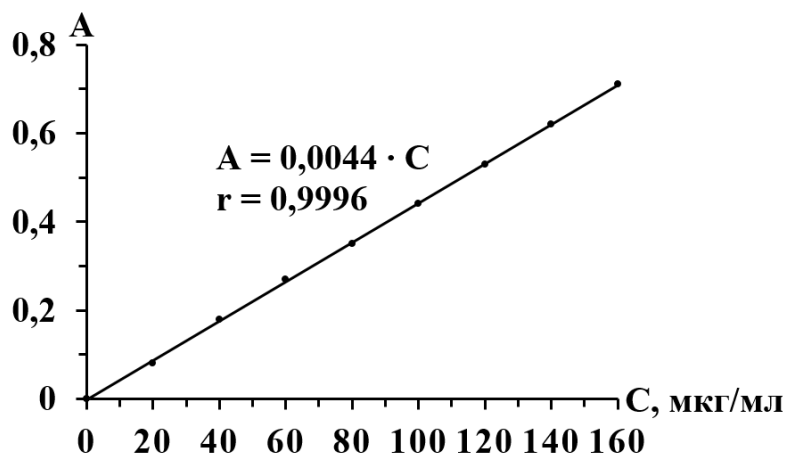


Рис. 2. График зависимости оптической плотности от содержания атенолола в растворе

Правильность и прецизионность. Повторяемость (сходимость) валидируемой методики оценивали, используя модельные смеси атенолола, в одинаковых регламентированных условиях одной лаборатории в короткий промежуток времени по результатам восьми параллельных опытов. Внутривлабораторную прецизионность определяли в разные дни с участием двух исследователей. Экспериментальные данные статистически обработали (табл. 3) и установили, что погрешность анализа не превышает $\pm 1,70\%$.

Полученные величины стандартного отклонения (прецизионность) и относительной погрешности (правильность) не выходят за пределы $100,0 \pm 2,0\%$.

Таблица 3. Оценка правильности и прецизионности методики спектрофотометрического анализа атенолола

Первый день			Второй день			Метрологические характеристики
А	Найдено		А	Найдено		
	С, мкг/мл	$x_i(W)$, %		С, мкг/мл	$x_i(W)$, %	
0,429	97,50	97,50	0,451	102,20	102,50	Первый день $\bar{x} = 100,34 \%$ $S = 2,014, S_{\bar{x}} = 0,712$ $\epsilon_a = 1,69, A = \pm 1,68 \%$ $\Delta = 100,34 \pm 1,69 \%$ Второй день $\bar{x} = 99,57 \%$ $S = 1,826, S_{\bar{x}} = 0,645$ $\epsilon_a = 1,53, A = \pm 1,54 \%$ $\Delta = 99,57 \pm 1,53 \%$
0,440	100,00	100,00	0,435	98,86	98,86	
0,429	97,50	97,50	0,435	98,86	98,86	
0,446	101,36	101,36	0,444	100,91	100,91	
0,439	99,77	99,77	0,431	97,95	97,95	
0,447	101,59	101,59	0,431	97,95	97,95	
0,451	102,50	102,50	0,431	97,95	97,95	
0,451	102,50	102,50	0,447	101,59	101,59	

Аналитическая область. Интервал между верхним и нижним значением концентрации атенолола, в пределах которого доказаны приемлемые правильность, прецизионность и линейность методики равен от 10,0 мкг/мл до 160,0 мкг/мл. В процессе исследования апробировали методику количественного определения атенолола в моделируемой смеси и лекарственной форме «Атенолозол». Результаты анализа представлены в табл. 4 и 5.

Таблица 4. Содержание атенолола в моделируемой смеси, найденное по уравнению калибровочного графика ($A = 0,0044 \cdot C$)

№ п/п	Оптическая плотность	Масса, мкг/мл	Найдено		Допустимые нормы	
			%	г	%	г
1	0,430	97,73	0,49	0,0489	± 20,0	0,040 - 0,060
2	0,437	99,32	0,50	0,0497		
3	0,446	101,36	0,51	0,0507		
4	0,424	96,46	0,48	0,0482		
5	0,440	100,00	0,50	0,0500		
6	0,426	96,82	0,48	0,0484		
7	0,445	101,14	0,51	0,0506		
8	0,431	97,95	0,49	0,0490		

В результате проведенных опытов установлено, что содержание атенолола в модельной лекарственной форме имеет значения в диапазоне от 0,0482 г до 0,0507 г при допустимой норме отклонений 0,040-0,060 г.

Таблица 5. Содержание атенолола в лекарственной форме «Атенолозол», найденное по уравнению калибровочного графика ($A = 0,0044 \cdot C$)

Навеска, г		Результаты опытов				Нормы отклонений	
мази	тизоля	А	С, мкг/мл	м, г	W, %	г	%
0,5016	0,5003	0,382	86,82	0,0433	0,43	0,040 - 0,060	± 20,0
0,5016	0,5003	0,385	87,50	0,0436	0,44		
0,5016	0,5003	0,384	87,27	0,0435	0,44		
0,5011	0,5003	0,355	80,68	0,0403	0,40		
0,5011	0,5003	0,361	82,05	0,0409	0,41		
0,5011	0,5003	0,364	82,73	0,0413	0,41		

Согласно экспериментальным данным (табл. 5), масса лекарственного средства в мази «Атенолозол», находится в пределах 0,0403-0,0436 г, допустимых по нормативной документации для мягких лекарственных форм.

Обсуждение результатов исследования

На сегодняшний день имеется большой ассортимент мягких лекарственных форм экстемпорального изготовления разной фармакологической направленности, приготовленных на геле «Тизоль», что, прежде всего, связано со свойствами этой мазевой основы [6]. Титана глицеросольвата аквакомплекс обладает высокой транскутанной активностью, является хорошим проводником лекарственных средств через кожные покровы, оказывает противовоспалительное, местное анальгезирующее, противоотечное, антисептическое и противозудное действие [2]. Результаты проведенных фармакологических и клинических исследований показывают, что данная основа не вызывает побочных реакций [5]. Аквагель будет способствовать проницаемости фармакологически активного вещества через кожу, полному высвобождению атенолола из мази, доставке лекарственного средства в неизменном виде в очаг патологического процесса, создавая высокую локальную концентрацию бета-адреноблокатора, при этом пролонгируя действие его на гемангиому, что позволяет достигнуть ускоренного лечебного эффекта [7]. Это объясняет высокую эффективность и востребованность мягких лекарственных форм на тизольной основе.

В результате проведенных опытов установлено, что спектры поглощения атенолола в присутствии геля «Тизоль» (рис. 1, кривые 5 и 6) имеют аналогичные значения положений максимумов и минимумов, как в случае отсутствия основы. Кроме того, спектр поглощения этанольной вытяжки лекарственного средства из мази (рис.1, кривая 3) имеет одинаковую форму с такими же экстремальными полосами. Исследования подтверждают, что незначительная концентрация тизоля в спектрофотометрируемом растворе практически не влияет на погрешность количественного определения атенолола в мази.

Разработанный способ спектрофотометрического анализа селективного бета-блокатора в новой мягкой лекарственной форме «Атенолозоль», можно рекомендовать для включения в нормативно-техническую документацию в разделы качественного и количественного определения компонентов мази, что позволит устанавливать качество ее приготовления.

Выводы

1. Изучены спектры поглощения атенолола в чистом виде, этаноле и в присутствии геля «Тизоль». Отмечено, что анализ лекарственного препарата методом спектрофотометрии рационально проводить в области длин волн 275 нм. Экспериментально установлено, что чувствительность определения атенолола составляет 4,545 мкг/мл при $A(\text{min}) = 0,02$. Это свидетельствует о возможности использования метода спектрофотометрии для количественного анализа лекарственного средства.
2. Разработаны методики спектрофотометрического количественного определения атенолола в моделируемой смеси и мази «Атенолозоль» с относительной ошибкой, не превышающей $\pm 1,70\%$. Проведена валидация способа анализа атенолола, который отвечает установленным критериям специфичности, линейности, прецизионности и правильности.

Литература (references)

1. Баранов Ю.Н., Шорманов В.К., Коваленко Е.А., Рымарова М.В. Разработка и валидация методики судебно-химического определения бенсултапа // Фармация. – 2018. – Т.67, №5. – С. 8-14. [Baranov Yu. N., Shormanov V.K., Kovalenko E.A., Rymarova M.V. *Farmatsiya*. Pharmacy. – 2018. – V.67, N5. – P. 8-14. (in Russian)]
2. Емельянов А.А., Махотина М.В., Петров А.Ю., Смагина Т.А. Аквакомплекс глицеросольвата титана (Тизоль®) - оригинальная основа (вспомогательное вещество) для получения лекарственных средств // Результаты современных научных исследований и разработок: сборник статей XIII Всероссийской научно-практической конференции. – Пенза, 2021. – С. 220-225. [Emel'yanov A.A., Makhotina M.V., Petrov A.Yu., Smagina T.A. *Rezultaty sovremennykh nauchnykh issledovaniy i razrabotok: sbornik statei XIII Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii*. Results of modern scientific research and development: collection of articles of the XIII All-Russian scientific and practical conference. – Penza, 2021. – P. 220-225. (in Russian)]
3. Кобелева Т.А., Замараева А.И., Сичко А.И., Бессонова Н. С. Актуальность применения геля «Тизоль» в изготовлении мазей и спектрофотометрии в исследовании лекарственных форм, приготовленных на титаносодержащей основе. – Пенза: МЦНС «Наука и Просвещение», 2021. – 242 с. [Kobeleva T.A.,

- Zamaraeva A.I., Sichko A.I., Bessonova N.S. *Aktual'nost' primeneniya gеля «Tizol'» v izgotovlenii mazej i spektrofotometrii v issledovanii lekarstvennykh form, prigotovlennykh na titansoderzhashhej osnove*. The relevance of the use of the gel "Tizol" in the manufacture of ointments and spectrophotometry in the study of dosage forms prepared on a titanium-containing basis. – Penza: ICNS «Science and Education», 2021. – 242 p. (in Russian)]
4. Кобелева Т.А., Сичко А.И., Замараева А.И., Бессонова Н.С. Разработка способа анализа офлоксацина в комплексном препарате «Офлоксазоль» // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2021. – Т.10, №3. – С. 70-75. [Kobeleva T.A., Sichko A.I., Zamaraeva A.I., Bessonova N.S. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*. Development and registration of medicines. – 2021. – V.10, N3. – P. 70-75. (in Russian)]
 5. Македонова Ю.А., Федотова Ю.М., Фирсова И.В., Поройский С.В. Современные аспекты лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта // Современные проблемы науки и образования. 11.04.2016. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24325> [Makedonova Yu.A., Fedotova Yu.M., Firsova I.V., Poroiskii S.V. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. Modern problems of science and education. 11.04.2016. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24325> (in Russian)]
 6. Махотина М.В., Петров А.Ю. Сравнительный анализ технологий экстемпорального изготовления мазей на основе тизоля // Фундаментальная наука и технологии - перспективные разработки: Материалы XIV международной научно-практической конференции. – North Charleston, USA, 2018. – С. 96-98 [Makhotina M.V., Petrov A.Yu. *Fundamental'naja nauka i tehnologii - perspektivnye razrabotki: Materialy XIV mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii*. Fundamental science and technology - promising developments: Proceedings of the XIV International Scientific and Practical Conference. - North Charleston, USA, 2018. – P. 96-98 (in USA)]
 7. Попова М.И., Цап Н.А., Кобелева Т.А., Сичко А.И., Борисов С.А., Руфова Е.В. Изучение кинетики высвобождения пропранолола и атенолола из мази, приготовленной на геле «Тизоль». Лечение младенческих гемангиом аппликациями лекарственной композиции «Тизоль с пропранололом» // Интернаука. – 2021. – №46(222). – С. 57-62. [Popova M.I., Tsap N.A., Kobeleva T.A., Sichko A.I., Borisov S.A., Rufova E.V. *Internauka*. Internscience. – 2021. – №46(222). – P. 57-62. (in Russian)]
 8. Романов Д.В., Горбатова Н.Е., Золотов С.А., Тertychniy А.С. Способ лечения младенческих гемангиом // Патент РФ на изобретение №2617516. Опубликовано 25.04.2017. Бюллетень №12. [Romanov D.V., Gorbatova N.E., Zolotov S.A., Tertychniy A.S. *Sposob lecheniya mladencheskikh gemangiom*. Method of treating infantile hemangiomas // Patent of Russian Federation N2617516. Publication 25.04.2017. Bulletin N12. (in Russian)]
 9. Романов Д.В., Сафин Д.А., Горбатова Н.Е., Брянцев А.В. Неотложное лечение детей с младенческой гемангиомой гортани // Детская хирургия. – 2021. – Т. 25, №1. – С. 62. [Romanov D.V., Safin D. A., Gorbatova N. E., Bryantsev A. V. *Detskaya khirurgiya*. Pediatric surgery. – 2021. – V. 25, N1. – P. 62. (in Russian)]
 10. Chantasart D., Hao J., Li S.K. Evaluation of skin permeation of β -blockers for topical drug delivery. *Pharmaceutical research*. – 2013. – V.30, N3. – P. 866-877.

Информация об авторах

Попова Марина Игоревна – аспирант кафедры химии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: igorpopow2013@yandex.ru

Кобелева Татьяна Алексеевна – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой химии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kobeleva@tyumsmu.ru

Сичко Алик Иванович – доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры химии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sichko@tyumsmu.ru

Шаповалова Елена Михайловна – доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры химии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: shapovalova@tyumsmu.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.213:54.062:543.422.3

3.4.1 Промышленная фармация и технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2022.4.27 EDN: TBOIYB

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРЕГАБАЛИНА МЕТОДОМ ФОТОМЕТРИИ
© Люст Е.Н., Ендальцева О.С.*Пермская государственная фармацевтическая академия, Россия, 614990, Пермь, ул. Полевая, 2**Резюме***Цель.** Разработка методики определения прегабалина методом фотометрии.**Методика.** Авторами разработана методика фотометрического определения производного гамма-аминомасляной кислоты – прегабалина, проведено валидирование методики.**Результаты.** Выбраны условия образования ионного ассоциата: кислотный краситель (бромтимолового синего раствор), pH среды (7,0), соотношение реагента и определяемого вещества, также получены спектральные характеристики ассоциата, аналитические длины волн (282, 416 нм). В ходе валидации методики получены удовлетворительные результаты. Проведено доказательство хроматографическим методом (метод хроматографии в тонком слое) образования ионного ассоциата прегабалина с кислотным красителем.**Заключение.** Предложены условия анализирования прегабалина фотометрическим методом, методика пригодна для идентификации и количественного определения вещества.**Ключевые слова.** Прегабалин, фотометрия, оптическая плотность, ионный ассоциат, кислотный краситель**DEVELOPMENT OF A METHOD FOR THE DETERMINATION OF PREGABALIN BY PHOTOMETRY**
Lust E.N., Endaltseva O.S.*Perm State Pharmaceutical Academy, 2, Polevaja St., 614990, Perm, Russia**Abstract***Objective.** Development of a method for determining pregabalin by photometry.**Methods.** The authors developed a method for the photometric determination of a derivative of gamma-aminobutyric acid, pregabalin, and validated the method.**Results.** The conditions for the formation of an ion associate were chosen: an acid dye (bromothymol blue solution), pH of the medium (7.0), the ratio of the reagent and analyte, and the spectral characteristics of the associate, analytical wavelengths (282, 416 nm) were also obtained. During the validation of the methodology, satisfactory results were obtained. The chromatographic method (thin layer chromatography method) proved the formation of an ion associate of pregabalin with an acid dye.**Conclusions.** The conditions for the analysis of pregabalin by the photometric method are proposed, the technique is suitable for the identification and quantitative determination of the substance.**Keywords:** Pregabalin, photometry, optical density, ion associate, acid dye**Введение**

В настоящее время проблема злоупотребления лекарственными препаратами (ЛП) с немедицинской целью является актуальной. Это различные фармакологически активные вещества, способные вызывать чувство «эйфории», уменьшать абстинентный синдром, устранять синдром «отмены».

Прегабалин – аналог гамма-аминомасляной кислоты ((S)-3-(аминометил)-5-метилгексановая кислота), обладает противосудорожным, анальгезирующим и анксиолитическим эффектами [1, 4,

19]. В литературе встречается описание случаев злоупотребления, а также формирования зависимости от прегабалина, которые включают в себя все диагностические критерии зависимости такие как: сильное желание приёма вещества, неконтролируемый приём, состояние отмены, повышение толерантности к эффектам вещества, употребление вещества, несмотря на явные признаки вредного воздействия [14, 16-18]. В связи с этим существует потребность в разработке методик его определения.

Прегабалин проявляет амфотерные свойства, так как имеет кислотный (HOOC-) и основной (-NH₂) центры, вещество не имеет определённой спектральной поглотительной способности, что можно связать с его алифатической природой и отсутствием хромофорных группировок, которые обуславливают интенсивное поглощение света. В связи с этим, чаще всего прегабалин переводят в соединения, обладающие определёнными свойствами для более удобного детектирования или фотометрирования. В библиографических источниках встречается информация о методах определения прегабалина, таких как высокоэффективная жидкостная хроматография, газожидкостная хроматография с различными вариантами детектирования, тонкослойная хроматография и спектрофотометрия [2, 9-13, 15, 17, 20-27].

Некоторыми авторами предложено для определения азотсодержащих веществ основного характера в протонированном состоянии получение ионных ассоциатов с анионами кислотных красителей, тем самым возможно увеличение сродства образованных ассоциатов к неполярным растворителям, что может быть использовано не только для определения веществ, но и для их экстракции из объектов (вариант экстракционной фотометрии) [6]. Хотя существует и указание, что некоторые ионные ассоциаты могут образовываться, но не изолироваться неполярными растворителями [7].

Метод спектрофотометрии в УФ и видимой области в настоящий момент остается востребованным для анализа новых биологически активных соединений, лекарственных средств, растительного сырья, токсикантов [3, 5, 8].

Таким образом, целью нашего исследования является разработка методики определения прегабалина методом фотометрии с перспективой использования в фармацевтическом и токсикологическом анализе.

Методика

Объект исследования: субстанция прегабалина (белый кристаллический порошок). Готовили раствор стандартного образца с концентрацией 1,5 мг/мл путем растворения в воде очищенной. Приборы, материалы: двухлучевой сканирующий спектрофотометр UV-1800 («Shimadzu», Япония), обработка данных от персонального компьютера в программе «UVProbe». Пластинки «Sorbfil» ПТСХ–П–В–УФ, стеклянные камеры для хроматографирования, облучатель УФ-254/366. Реагенты: метилового оранжевого раствор 0,01 моль/л, бромтимолового синего раствор спиртовый 0,0001 моль/л (БТС), фосфатный буферный раствор рН 7,0, ацетатный буферный раствор рН 4,5, фосфатный буферный раствор рН 9,0, хлороформ, метанол, н-бутанол, уксусная кислота ледяная, вода очищенная.

Первоначально исследования вели с несколькими кислотными красителями: растворами метилового оранжевого и бромтимолового синего. Однако было обнаружено, что в реакции взаимодействия прегабалина с метиловым оранжевым не отмечается количественной зависимости. С раствором бромтимолового синего наблюдали более стабильные результаты, регистрировали закономерность от концентрации прегабалина в растворе, поэтому дальнейшие исследования вели с данным красителем. Оптимальной величиной рН для образования ионного ассоциата является значение 7,0.

При экстракции образованного ассоциата органическим растворителем (хлороформ) установлено, что он преимущественного остается в водном слое и не переходит в органическую фракцию. Этот момент не противоречит литературным данным [7]. Напротив, БТС достаточно удовлетворительно растворяется в неполярном растворителе. В данном случае вариант экстракционно-фотометрического определения прегабалина по взаимодействию с БТС не представляется возможным. Поэтому стадия экстрагирования хлороформом рассматривается нами как стадия очистки от избытка кислотного красителя, не вступившего во взаимодействие с прегабалином.

Точное отмеренное количество прегабалина раствора помещали в коническую колбу на 50 мл, прибавляли 2 мл бромтимолового синего раствора, 2 мл фосфатного буферного раствора рН 7,0,

доводили водой до 10 мл. Перемешивали раствор не менее 1 мин. Далее проводили экстракцию 3 мл хлороформа путем встряхивания 5 мин. на шейкере при 150 об/мин. Отделяли хлороформный слой в делительной воронке. Водный слой переносили в мерную колбу на 10 мл, доводили водой очищенной до метки, перемешивали. Проводили спектральное исследование полученного водного раствора в диапазоне 240-440 нм.

Результаты исследования и их обсуждение

Снимали спектр поглощения ионного ассоциата прегабалина с БТС в диапазоне длин волн 240-440 нм. В полученных спектрах наблюдаются 3 интенсивных области поглощения с максимумами 282, 316 и 416 (рис. 1). В ходе эксперимента было установлено, что при увеличении концентрации прегабалина в водном слое, оптическая плотность увеличивалась в водном слое и уменьшалась в органическом, таким образом зависимость оптической плотности от концентрации прегабалина в хлороформном слое обратная, а в водном слое – прямая (рис. 2, 3). Таким образом, ассоциат между прегабалином и красителем образуется, но остается в водном слое.

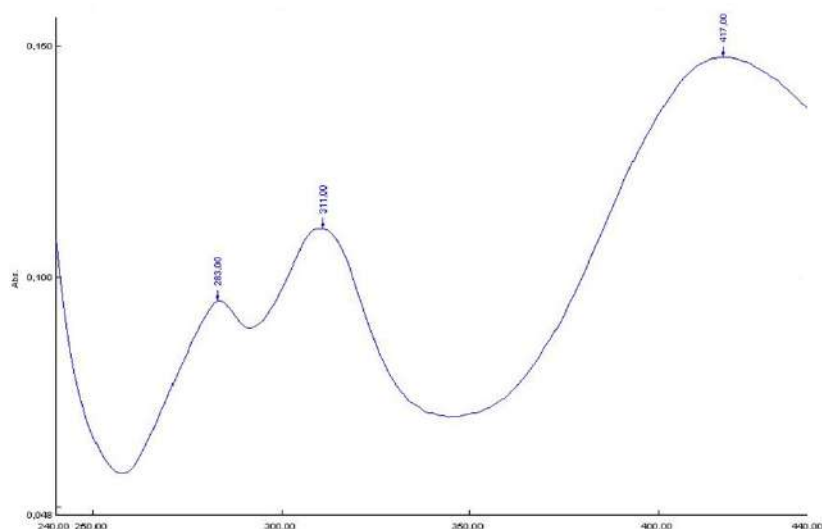


Рис. 1. Спектр поглощения ионного ассоциата прегабалина с бромтимоловым синим

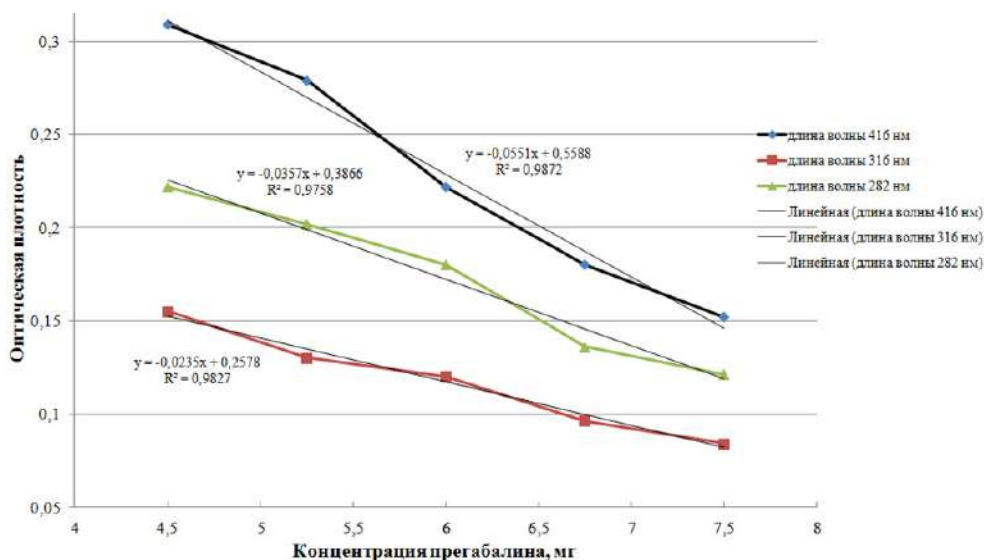


Рис. 2. Зависимость оптической плотности (в хлороформном слое) от концентрации прегабалина в водном слое

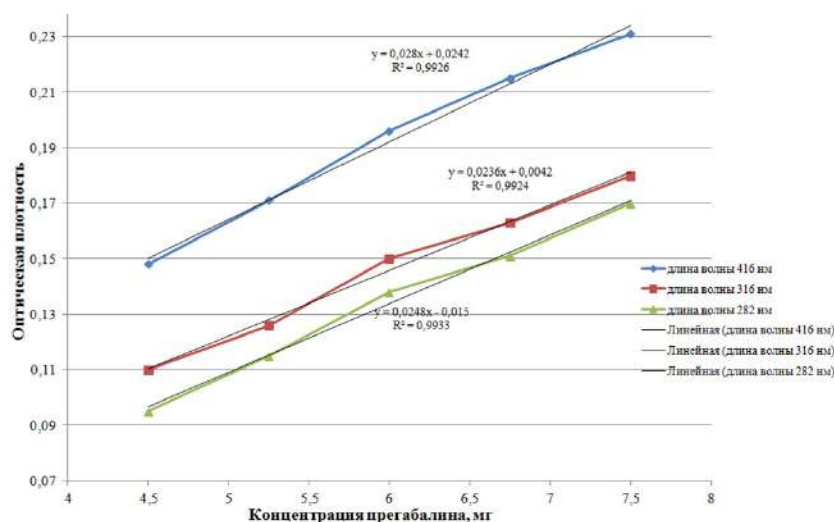


Рис. 3. Зависимость оптической плотности (в водном слое) от концентрации прегабалина в водном слое

Полученные результаты были подтверждены методом хроматографии в тонком слое (ТСХ), которая позволяет разделить многокомпонентные смеси (рис. 4). Нами проанализированы водные и органические фракции на ТСХ-пластинках в системах растворителей: хлороформ-метанол-вода (9:4,5:1), н-бутанол-уксусная кислота-вода (8:2:4); детектирование осуществляли, просматривая пластины в УФ-свете. На пластинках обнаруживали: водная фракция: зона локализации сине-фиолетового цвета (ассоциат прегабалина с БТС); органическая фракция: зоны локализации желтого цвета (БТС).

Параллельно на этих же пластинках анализировали холостые пробы, полученные по методике, но без добавления прегабалина: водная фракция и органическая фракция. Обеим фракциям на пластинках соответствуют зоны абсорбции желтого цвета, принадлежащие БТС. Таким образом, нами подтверждено, что ионный ассоциат прегабалина с кислотным красителем образуется, но остается в водном слое.

Методика разрабатывалась, в том числе, и для количественного определения прегабалина. В полученных спектрах ионного ассоциата (водный слой) наблюдается три интенсивных области поглощения, но для длины волны 316 нм получен наименьший коэффициент корреляции ($R^2 = 0,9924$), поэтому для аналитических целей можно рекомендовать длины волн 282 нм ($R^2 = 0,9933$) и 416 нм ($R^2 = 0,9926$) (рис. 3).

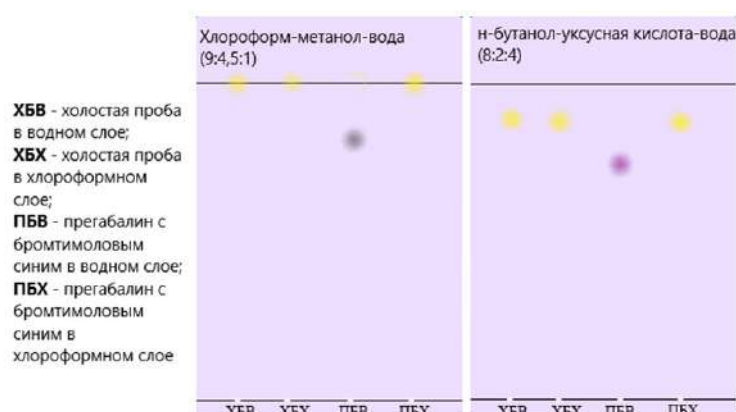


Рис. 4. Результаты исследований методом хроматографии в тонком слое

Разработанные условия валидированы по необходимым характеристикам, измерения вели при длине волны 282 нм. Установлено, что методика отличается специфичностью; линейностью в пределах аналитической области (80-120 %): полученная зависимость описывается уравнением:

$$A = 0,0248x - 0,015$$

где x – концентрация прегабалина в растворе (мг), а коэффициент корреляции (R^2) равен 0,9933; правильностью путем анализа модельных смесей с известной концентрацией вещества (процент восстановления – от 98,6 до 102,8%, среднее 100,2%); сходимостью путем анализа независимых результатов, полученным в одинаковых условиях ($P = 95\%$, коэффициент вариации – 0,63%, относительная средняя ошибка определения – 0,66 %).

Выводы

1. Выбраны оптимальные условия для обнаружения прегабалина методом фотометрии: кислотный краситель – бромтимоловый синий, рН 7,0, аналитическая длина волны 282 нм или 416 нм.
2. Проведено хроматографическое доказательство образования ионного ассоциата прегабалина с кислотным красителем. Разработанная методика определения прегабалина может быть применена для фармацевтических целей и химико-токсикологического анализа.

Литература (refereses)

1. Амелин А.В. Прегабалин при лечении спондилогенной радикулопатии // Русский медицинский журнал. – 2013 – Т.21, №10. – С. 480-481. [Amelin, A.V. *Russkij medicinskij zhurnal*. Russian medical journal. – 2013 – V.21, №10. – P. 480-481. (in Russian)]
2. Артемьева И.А., Мингазов А.А., Мусина Л.С., Набиуллин И.И. Обнаружение производных гамма-аминомасляной кислоты в практике судебно-химического отделения // Материалы конференции «Актуальные вопросы судебной медицины и права». – Казань, 2022. – Вып. 3. – С. 170-176. [Artem'eva I.A., Mingazov A.A., Musina L.S., Nabiullin I.I. Materialy konferencii «Aktual'nye voprosy sudebnoj mediciny i prava». Materials of the Conference «Current issues of forensic medicine and law». – Kazan, 2022. – Rel. 3. – P. 170-176. (in Russian)]
3. Глушенко С.Н., Куркин В.А., Шмыгарева А.А., Саньков А.Н. Разработка методики количественного определения антраценпроизводных в листьях алоэ древовидного (*Aloe Arborescens* L.) // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020 – Т.19, №3. – С. 214-219. [Glushhenko S.N., Kurkin V.A., Shmygareva A.A., San'kov A.N. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2020 – V.19, №3. – С. 214-219. (in Russian)]
4. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. [Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. State Register of Medicines. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (in Russian)]
5. Замараева А.И., Бессонова Н.С., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Количественный анализ и стабильность новой лекарственной формы «метронидазол» // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.19, №2. – С.155-162. [Zamaraeva A.I., Bessonova N.S., Kobeleva T.A., Sichko A.I. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2020. – Т.19, №2. – С.155-162. (in Russian)]
6. Карташов В.А., Чернова Л.В. Химико-токсикологический анализ: выделение токсических веществ из биологических объектов. – Майкоп: Качество, 2008. – Ч. 1. – С. 113-116. [Kartashov V.A., Chernova L.V. *Himiko-toksikologicheskij analiz: vydelenie toksicheskikh veshchestv iz biologicheskikh ob'ektov*. Chemical-toxicological analysis: isolation of toxic substances from biological objects. – Maykop: Quality, 2008. – Part 1. – P. 113-116. (in Russian)]
7. Коренман И.М. Экстракция органических веществ – 1970. – С. 26-28. [Korenman I.M. *Ekstrakciya organicheskikh veshchestv*. Extraction of organic substances. – 1970. – P. 26-28. (in Russian)]
8. Кукурека А.В., Сипливая Л.Е., Шорманов В.К., Бесходарная М.И. Разработка спектрофотометрического метода анализа меропенема // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т.21, №1. – С. 160-166. [Kukureka A.V., Siplivaja L.E., Shormanov V.K., Beshodarnaja M.I. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2022. – V.21, №1. – P. 160-166. (in Russian)]
9. Люст Е.Н., Ендальцева О.С., Голубев Р.С. Разработка методики определения прегабалина спектральным методом // Биофармацевтический журнал. – 2018. – Т.10, № 2. – С. 42-45. [Lyust E.N., Endal'ceva O.S., Golubev R.S. *Biofarmaceuticheskij zhurnal*. Biopharmaceutical Journal – 2018. – V.10, №2. – P. 42-45. (in Russian)]

10. Люст Е.Н., Ендальцева О.С., Петухова Н.Н. Разработка методики определения прегабалина методом газожидкостной хроматографии // Дальневосточный медицинский журнал. – 2019. – №3. – С. 54-56. [Lyust E.N., Endal'tseva O.S., Petuhova N.N. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*. Far Eastern Medical Journal – 2019. – №3. – P. 54-56. (in Russian)]
11. Люст Е.Н., Зурики Х., Абул З. К разработке методик идентификации прегабалина // Международный научный журнал: Инновационная наука. – 2022. – №5-1. – С. 111-113. [Ljust E.N., Zuriki H., Abul Z. *Mezhdunarodnyj nauchnyj zhurnal: Innovacionnaya nauka*. International Scientific Journal: Innovative Science. – 2022. – № 5-1. – P. 111-113. (in Russian)]
12. Люст Е.Н., Хохлова Е.В. Определение прегабалина с 5-диметиламинафталин-1-сульфонилхлоридом (дансилхлорид) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии // Материалы конференции «Становление и развитие новой парадигмы инновационной науки в условиях современного общества». – Саратов, 2018. – С. 197-202. [Lyust E.N., Hohlova E.V. *Materialy konferencii «Stanovlenie i razvitie novej paradigmy innovacionnoj nauki v usloviyah sovremennogo obshchestva»*. Materials of the Conference «Formation and development of a new paradigm of innovative science in the conditions of modern society». – Saratov, 2018. – P. 197-202. (in Russian)]
13. Люст Е.Н., Хохлова Е.В. Разработка методики определения прегабалина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии // Международный школьный научный вестник. – 2018. – №5, ч.4. – С. 685-694. [Lyust E.N., Hohlova E.V. *Mezhdunarodnyj shkol'nyj nauchnyj vestnik*. International School Science Bulletin – 2018. – №5, p. 4. – P. 685-694. (in Russian)]
14. Международная классификация болезней 10-го пересмотра. URL: <https://mkb-10.com/index.php?pid=4048>. [Mezhdunarodnaya klassifikaciya boleznej 10-go peresmotra. International classification of diseases 10th revision. URL: <https://mkb-10.com/index.php?pid=4048> (in Russian)]
15. Орлова А.М., Калёкин Р.А., Павлова А.З. К вопросу изучения спектрофотометрией прегабалина для целей и задач судебно-химического и химико-токсикологического исследования // Материалы конференции «Проблемы злоупотребления лекарственными препаратами и новыми психоактивными веществами». – Пермь, 2019. – С. 33-36. [Orlova A.M., Kalyokin R.A., Pavlova A.Z. *Materialy konferencii «Problemy zloupotrebleniya lekarstvennymi preparatami i novymi psihoaktivnymi veshchestvami»*. Materials of the Conference «Problems of abuse of drugs and new psychoactive substances». – Perm, 2019. – P. 33-36. (in Russian)]
16. Пискунов М.В., Кривенков А.Н., Сорокина Н.Ю. Случай зависимости от лекарственного препарата прегабалин («Лирика») // Наркология. – 2012 – №6. – С. 64-69. [Piskunov M.V., Krivenkov A.N., Sorokina N.YU. *Narkologiya*. Narcology. – 2012 – №6. – P. 64-69. (in Russian)]
17. Правдюк М.Ф. Проблемы анализа и немедицинского использования «Лирики» в РСО-АЛАНИЯ // Сборник тезисов конференции АСТЕ'2013. – Москва, 2013. – С. 80. [Pravdyuk, M.F. *Sbornik tezisov konferencii ASTE'2013*. Collection of abstracts of the ASTE'2013 conference. – Moscow, 2013. – P. 80. (in Russian)]
18. Рохлина М.Л., Ненастьева А.Ю., Усманова Н.Н., Захаров Е.Д., Демурова В.Н. Злоупотребление прегабалином (Лирикой) // Вопросы наркологии – 2015. – №3. – С.9-15. [Rohlina M.L., Nenast'eva A.Ju., Usmanova N.N., Zaharov E.D., Demurova V.N. *Voprosy narkologii*. Questions of narcology. – 2015 – №3. – P.9-15. (in Russian)]
19. Справочник лекарственных средств. URL: https://www.vidal.ru/drugs/pregabalin-richter_38683. [Spravochnik lekarstvennyh sredstv. Directory of medicines. URL: https://www.vidal.ru/drugs/pregabalin-richter_38683 (in Russian)]
20. Ahmadkhaniha R., Mottaghi S., Zargarpoor M., Souri E. Validated HPLC Method for Quantification of Pregabalin in Human Plasma Using 1-Fluoro-2,4-dinitrobenzene as Derivatization Agent // Chromatography Research International. – 2014. – 6 p.
21. Berry D., Millington C. Fnalysis of pregabalin at concentrations in human plasma/serum by reversed-phase HPLC // Ther Drug Monit. – 2005. – V.27 (4). – P. 451-456.
22. Moffat A.C., Osselton M.D., Widdop B. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons. – London: Pharmaceutical Press, 2011. – P. 1951.
23. Rajinder Singh Gujral, Sk Manirul Haque, Prem Shanker Sensitive Spectrophotometric Method for the Determination of Pregabalin in Bulk, Pharmaceutical Formulations and in Human Urine Samples // International journal of Biomedical science. – 2009 – N!5 (4). – P. 421-427.
24. Sherin F. Hammad, Ola M. Abdallah Optimized and Validated Spectrofotometric Methods for the Determination of Pregabalin in Pharmaceutical Formulation Using Ascorbic Acid and Salicylaldehyde // Journal of American Science – 2012. – N18 (12). – P. 118-124.
25. Thejaswini J.C., Gurupadayya B.M., Raja P. Gas Chromatographic Determination of Pregabalin in Human Plasma using Ethyl Chloroformate Derivatizing Reagent // Journal of Pharmacy Research, 2012. – V.5, Is.6. – P. 3112-3115.

26. Vermeij T.A., Edelbroek P.M. Simultaneous high-performance liquid chromatographic analysis of pregabalin, gabapentin and vigabatrin in human serum by precolumn derivatization with o-phthalaldehyde and fluorescence detection // *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*. – 2004. – P. 297-303.
27. Walsh Mohamed I., Fathallah F Belal, Nahed M El-Enany, Mahmoud H El-Maghrabey Utility of certain nucleophilic aromatic substitution reactions for the assay of pregabalin in capsules // *Chemistry Central Journal*. – 2011. – V.5, Is.1. – P. 36-46.

Информация об авторах

Люст Елена Николаевна – кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры токсикологической химии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: elenalyust@mail.ru

Ендальцева Ольга Сергеевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: 260578@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.322

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2022.4.28 EDN: TVFQOU

ИССЛЕДОВАНИЕ ОБЩЕГО МИНЕРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ СИНАНТРОПНОЙ ФЛОРЫ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

© Селиванова Ю.А., Дьякова Н.А., Вервикина А.А., Сливкин А.И.

Воронежский государственный университет, Россия, 394006, Воронеж, Университетская площадь, 1

Резюме

Цель. Изучить содержание общего минерального комплекса лекарственного растительного сырья синантропной флоры Ростовской области на примере Морозовского района.

Методика. В качестве объектов исследования использовали траву горца птичьего (*Polygonum aviculare* L.), траву полыни горькой (*Artemisia absinthium* L.), траву тысячелистника обыкновенного (*Achillea millefolium* L.), листья подорожника большого (*Plantago major* L.). Заготовку лекарственного растительного сырья осуществляли в урбоценозах Ростовской области.

Результаты. Наиболее частое превышение норм по числовому показателю «Зола общая» отмечено для образцов травы тысячелистника обыкновенного и листьев подорожника большого (в 13 из 42 образцов), что можно объяснить остаточным содержанием в почве неорганических веществ, которые дают при сжигании минеральный зольный остаток, а также достаточно высокими фармакопейными требованиями к данным видам сырья. Анализ средних значений содержания общей золы позволяет выстроить из анализируемых видов лекарственного растительного сырья их последовательность в порядке уменьшения содержания общего минерального комплекса: трава тысячелистника обыкновенного > листья подорожника большого > трава полыни горькой > трава горца птичьего.

Заключение. Определено содержание общей золы, как показателя содержания общего минерального комплекса и индикатора загрязнения лекарственного растительного сырья пылевыми частицами у шести объектов, собранных в регламентированные нормативной документацией сроки заготовки в различных урбоценозах Ростовской области. Установлены допустимые для сбора лекарственного растительного сырья расстояния.

Ключевые слова: общая зола, Ростовская область, *Polygonum aviculare* L., *Artemisia absinthium* L., *Achillea millefolium* L., *Plantago major* L.

INVESTIGATION OF THE GENERAL MINERAL COMPLEX OF MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS OF THE SYNANTHROPIC FLORA OF THE ROSTOV REGION

Selivanova Yu.A., Dyakova N.A., Vervikina A.A., Slivkin A.I.

Voronezh State University, Russia, 394006, Voronezh, University Square, 1

Abstract

Objective. To study the content of the general mineral complex of medicinal plant raw materials of the synanthropic flora of the Rostov region using the example of the Morozovsky district.

Methods. As the objects of the study, the grass of the mountain bird (*Polygonum aviculare* L.), the grass of wormwood (*Artemisia absinthium* L.), the grass of yarrow (*Achillea millefolium* L.), the leaves of plantain large (*Plantago major* L.) were used. Preparation of medicinal plant raw materials was carried out in urban communities of the Rostov region.

Results. The most frequent excess of the norms in terms of the numerical indicator "Total ash" was noted for samples of common yarrow herb and leaves of plantain (in 13 out of 42 samples), which can be explained by the residual content of inorganic substances in the soil that give mineral ash residue during combustion, as well as quite high pharmacopoeic requirements for these types of raw materials. Analysis of average values of total ash content makes it possible to build from analysed types of medicinal vegetal

raw materials their sequence in order of reduction of content of total mineral complex: yarrow herb > leaves of plantain > wormwood herb > highlander herb.

Conclusion. The content of total ash is determined as an indicator of the content of the total mineral complex and an indicator of contamination of medicinal vegetal raw materials with dust particles in six objects collected in the terms of harvesting in various urbocenoses of the Rostov region regulated by regulatory documentation. Permissible distances for collection of medicinal vegetal raw materials are established.

Keywords: common ash, Rostov region, *Polygonum aviculare* L., *Artemisia absinthium* L., *Achillea millefolium* L., *Plantago major* L.

Введение

Лекарственные растительные препараты на отечественном фармацевтическом рынке всегда пользовались значительным спросом, что объясняется их хорошим терапевтическим эффектом и относительной безвредностью [10]. Так, согласно данным Регистра лекарственных средств России на июль 2021 г., насчитывается более 2,1 тыс. лекарственных препаратов и почти 8 тыс. биологически активных добавок на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС) [3, 4]. При этом, большая доля заготовок ЛРС приходится на европейскую часть Российской Федерации, характеризующуюся значительной плотностью населения, высокой активностью хозяйственной деятельности, динамичным развитием транспортных магистралей [2, 6]. В связи с этим увеличивается угроза сбора ЛРС в экологически неблагоприятных районах, в том числе вблизи транспортных магистралей [7].

Общую характеристику о содержании в ЛРС общего минерального комплекса позволяет дать показатель «зола общая». Это остаток неорганических веществ, который получается после сжигания лекарственных веществ или ЛРС и последующего их прокалывания до постоянной массы. Содержание общей золы показывает не только количество минерального остатка за счет наличия неорганических веществ в сырье, но и содержание примесей, которые попадают в ЛРС из окружающей среды. Отклонения в величине зольного остатка в большую сторону от нормированного её содержания указывает на загрязненность исследуемого образца примесями, способными минерализоваться, в особенности, пылевыми частицами [1, 8].

Высокий уровень пылевых частиц в воздухе урбанизированных территорий объясняется большим количеством пескосмесей, используемых в зимний период, формирующих впоследствии пыль. Кроме того, выхлопные газы автомобилей также несут значительное количество мелкодисперсных несоргаемых частиц, которые приводятся быстродвижущимся транспортом во взвешенное состояние и оседают в конечном итоге на надземных частях растений. Важной проблемой остается отсутствие нормирования заготовки ЛРС вдоль различных транспортных магистралей. Не определено также допустимое расстояние для сбора растительного сырья вблизи железных дорог [5, 7].

За последние 5 лет число автомобильного транспорта в Ростовской области возрастает, однако из-за увеличения площади твёрдого покрытия дорог и улучшения качества топлива динамика антропогенной нагрузки на территорию существенно не изменялась [9]. Ростовская область является важным поставщиком лекарственного растительного сырья ЮФО России. На территории обнаружено около 48 видов лекарственных растений из 23 семейств [8]. Поэтому исследование образцов дикорастущих растений Ростовской области является важным звеном в рассмотрении проблемы экологии ЛРС в целом.

Цель исследования – изучение содержания общего минерального комплекса ЛРС синантропной флоры Ростовской области на примере Морозовского района.

Методика

В качестве объектов исследования использовали траву горца птичьего (*Polygonum aviculare* L.), траву полыни горькой (*Artemisia absinthium* L.), траву тысячелистника обыкновенного (*Achillea millefolium* L.), листья подорожника большого (*Plantago major* L.). При выборе объектов исследования руководствовались несколькими условиями: представлены разные виды ЛРС, включающего в себя разные органы или группы органов растений (листья, трава); помимо этого, выбранные объекты произрастают и в естественных условиях, и являются представителями

синантропной флоры, заготавливаются преимущественно от дикорастущего сырья, в том числе в Ростовской области.

Выбор исследуемой местности обусловлен разным характером антропогенного воздействия на неё. Отбор проб проводили вдоль железнодорожных путей (части Северо-Кавказской железной дороги Ростовского отделения), крупной транспортной магистрали (трасса А-260 и М-21) и вдоль проселочной дороги. Порядок отбора образцов на каждом из мест сбора исследуемых образцов был определен с шагом в сто метров (0, 100, 200, 300 м).

Определение содержания общей золы в испытуемых образцах лекарственного растительного сырья, характеризующей содержание минеральных веществ, свойственных данному ЛРС, и посторонних минеральных примесей, проводили в соответствии с ОФС.1.2.2.2.0013.15 «Зола общая» [1]. Полученные результаты сравнивали с числовыми показателями, приведенными в частных фармакопейных статьях на данные виды сырья. Каждое определение проводили трижды. Данные, полученные в ходе исследований, статистически обрабатывали в «Microsoft Excel».

Результаты исследования и их обсуждение

Для определения разрешенных зон сбора лекарственного растительного сырья вблизи исследуемых дорог были проведены дополнительные исследования методом математического моделирования на основе полученных экспериментальных данных. В программе «Microsoft Excel» по полученным в ходе эксперимента данным были построены точечные графики, а к ним – линейные линии тренда с автоматическим расчетом уравнений данных прямых. Результаты, полученные при изучении содержания общей золы в исследуемых образцах ЛРС, приведены на рис. 1, 2, 3 и в таблице.

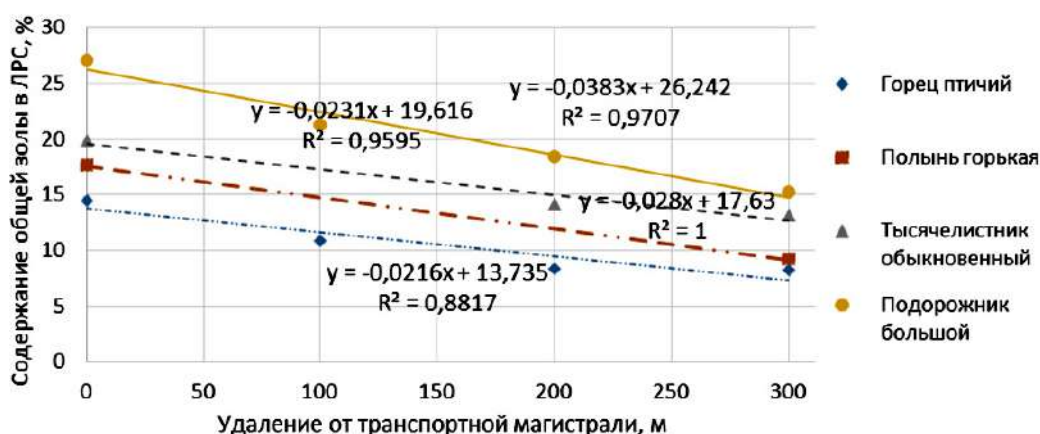


Рис. 1. Средние значения содержания общей золы в ЛРС, собранном рядом с железной дорогой

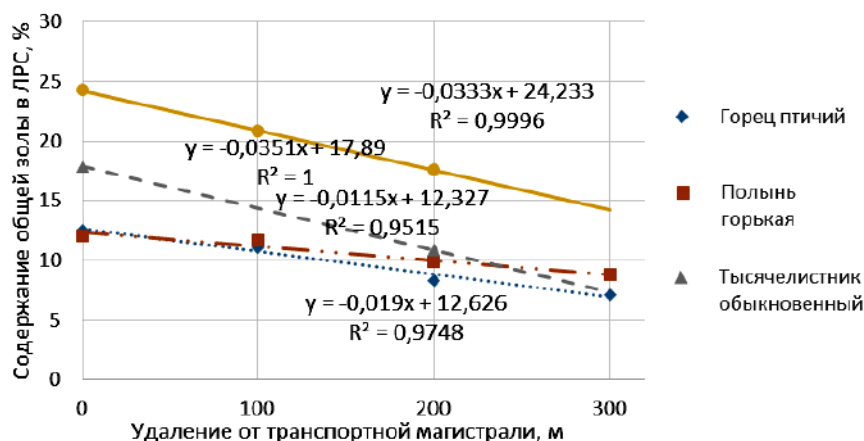


Рис. 2. Средние значения содержания общей золы в ЛРС, собранном рядом с проселочной дорогой

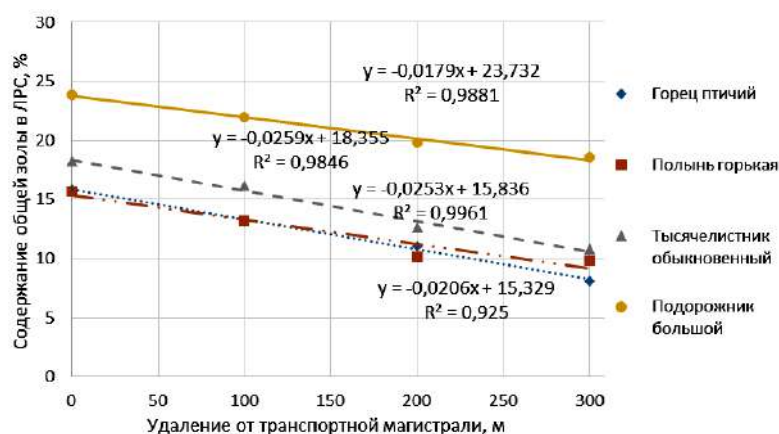


Рис. 3 Средние значения содержания общей золы в ЛРС, собранном рядом с трассой

По полученным уравнениям прямых линий тренда с использованием фармакопейных числовых показателей содержания общей золы были рассчитаны значения расстояния от транспортной магистрали, железной дороги и проселочной дороги, на удалении которого сырье становится соответствующим требованиям нормативной документации [1]. Разрешенное расстояние сбора лекарственного растительного сырья в той или иной природной зоне определялось нами как максимальное расстояние от транспортной магистрали, на удалении которого сырье становится соответствующим требованиям действующей нормативной документации (табл.).

Таблица. Расстояние от транспортной магистрали, на удалении которого сырье становится соответствующим требованиям нормативной документации (м)

Район сбора	ЛРС				Допустимое расстояние для сбора сырья
	Трава горца птичьего	Трава полыни горькой	Трава тысячелистника обыкновенного	Листья подорожника большого	
Железная дорога	172,9	165,4	199,8	162,9	199,8
Проселочная дорога	138,2	58,5	82,3	127,1	138,2
Автомобильная трасса	230,7	113	129,5	208,5	230,7

Все образцы трав и листьев изучаемого лекарственного растительного сырья, произраставшие на удалении 0-100 м от трассы М21 и 0 м от части Северо-Кавказской железной дороги оказались недоброкачественными по числовому показателю «Зола общая». На удалении 100 метров от железной дороги не соответствовали требованиям ФС все виды сырья, кроме травы горца птичьего, на удалении 200 метров – трава полыни горькой и тысячелистника обыкновенного, а на расстоянии 300 метров – только трава тысячелистника обыкновенного. Вдоль проселочной дороги (0 м) не соответствовали фармакопейным требованиям трава тысячелистника и листья подорожника большого, а на расстоянии 100 метров от проселочной дороги – листья подорожника большого.

Наиболее благополучным по показателю «Зола общая» можно признать траву горца птичьего, так как только в 3 из 12 исследуемых образцов данный количественный показатель превышен. Наиболее частое превышение норм по исследуемому показателю отмечено для образцов травы тысячелистника обыкновенного и листьев подорожника большого, так как тысячелистник обыкновенный, в силу опушенности листьев и стеблей растения, хорошо улавливает и сорбирует взвешенные в воздухе загрязняющие вещества, а подорожник большой характеризуется большой площадью листовой пластинки и приземистым произрастанием, что создает хорошие условия для осаждения пылевых частиц на поверхности листьев, особенно в степной местности.

Анализируя полученные данные по содержанию общего минерального комплекса и частичному загрязнению лекарственного растительного сырья Ростовской области пылевыми частицами, можно сделать следующие рекомендации по сбору сырья: считать допустимым для сбора

лекарственного растительного сырья расстояние от железнодорожных магистралей – не менее 200 метров, вблизи скоростных магистралей – не менее 230 м, вблизи проселочной дороги, отличающейся небольшой автомобильной загруженностью – не менее 140 м.

Анализ средних значений содержания общей золы позволяет выстроить из анализируемых видов лекарственного растительного сырья их последовательность в порядке уменьшения содержания общего минерального комплекса: трава тысячелистника обыкновенного > листья подорожника большого > трава полыни горькой > трава горца птичьего. Так, общее содержание минеральных веществ превышено в образцах ЛРС, собранных рядом и на определенном расстоянии от железной дороги, так как на надземных части растений активно оседает пыль от проезжающих поездов, а в подземных частях растений могут быть обнаружены накопившиеся со временем частицы железнодорожного покрытия.

В большей части образцов травы тысячелистника обыкновенного и листьев подорожника большого обнаружили превышение общего содержания минеральных веществ, что объясняется оседанием и накоплением на их надземных частях соединений, которые при сжигании сырья дают значительный остаток. Данные соединения могли накапливаться от истирания дорожных покрытий и выбросов в атмосферу различных веществ при работе транспорта.

Заключение

Определено содержание общей золы, как показателя содержания общего минерального комплекса и индикатора загрязнения ЛРС пылевыми частицами у четырех объектов, собранных в регламентированные нормативной документацией сроки заготовки в различных урбоденнозах Ростовской области. Установлены допустимые для сбора лекарственного растительного сырья расстояния: от железнодорожных магистралей – не менее 200 м, вблизи скоростных магистралей – не менее 230 м, вблизи проселочной дороги, отличающейся небольшой автомобильной загруженностью – не менее 140 м. Анализ средних значений содержания общей золы позволяет выстроить из анализируемых видов лекарственного растительного сырья их последовательность в порядке уменьшения содержания общего минерального комплекса: трава тысячелистника обыкновенного > листья подорожника большого > трава горца птичьего > трава полыни горькой.

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. Дьякова Н.А. Изучение минерального комплекса корней лопуха обыкновенного // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т.21, №1. – С. 175-180. [*D'yakova N.A. Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. – 2022. – V.21, N1. – P. 175-180. (in Russian)*]
3. Дьякова Н.А. Изучение особенностей накопления флавоноидов травой горца птичьего, произрастающего в различных урбо- и агробиоденнозах Воронежской области // Вестник Смоленской государственной медицинской академии – 2020. – №4. – С. 158-163. [*D'yakova N.A. Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. – 2020. – N4. – P. 158-163. (in Russian)*]
4. Дьякова Н.А. Изучение накопления радионуклидов лекарственным растительным сырьем Центрального Черноземья // Вестник Смоленской Государственной Медицинской Академии. – 2022. – №3. – С. 171-176. [*D'yakova N.A. Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. – 2022. – N3. – P. 171-176. (in Russian)*]
5. Дьякова Н.А. Изучение минерального комплекса корней одуванчика лекарственного // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т.21, №2. – С. 171-186. [*D'yakova N.A. Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2022. – V.21, N2. – P. 171-176. (in Russian)*]
6. Дьякова Н.А., Сливкин А.И., Гапонов С.Н. Особенности накопления биологически активных веществ в корнях одуванчика лекарственного синантропной флоры Воронежской области // Вестник Смоленской государственной медицинской академии – 2020. – №4. – С. 152-157. [*D'yakova N.A., Slivkin A.I., Gaponov S.N. Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. – 2020. – N4. – P. 152-157. (in Russian)*]

7. Дьякова Н.А., Сливкин А.И., Чупандина Е.Е., Гапонов С.Н. Выявление допустимых зон заготовки лекарственного растительного сырья вблизи транспортных магистралей // Химия растительного сырья. – 2020. – №4. – С. 5-13. [D'yakova N.A., Slivkin A.I., Chupandina E.E., Gaponov S.N. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*. Chemistry of plant raw materials. – 2020. – N4. – P. 5-13. (in Russian)]
8. Куркин В.А. Фармакогнозия / А.В. Куркин. – Самара: Офорт, 2004. – 1179. [Kurkin V.A. *Farmakognoziya*. *Pharmakognoziya*. Samara: Ofort, 2004. – 1179 p. (in Russian)]
9. Лысоченко А.А. Формирование новой региональной системы стратегического управления в сфере экологии в Ростовской области // РЭиУ. – 2019. – №3. (59). – С. 13-15. [Lysochenko A.A. *REiU*. *REiU*. – 2019. – N3. (59). – P. 13-15. (in Russian)]
10. Саканян Е.И., Ковалева Е.Л., Фролова Л.Н., Шелестова В.В. Современные требования к качеству лекарственных средств растительного происхождения // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2018. – № 3. – С. 170-178. [Sakanyan E.I., Kovaleva E.L., Frolova L.N., Shelestova V.V. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya*. *Bulletin of the Scientific Center for the Examination of Medical Products*. – 2018. – N.3. – P. 170-178. (in Russian)]

Информация об авторах

Селиванова Юлия Александровна – ассистент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежской государственной университет». E-mail: u.a.selivanova@yandex.ru

Дьякова Нина Алексеевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». E-mail: Ninochka_V89@mail.ru

Вервикина Алиса – студентка фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Воронежской государственной университет». E-mail: alisa.vervikina@yandex.ru

Сливкин Алексей Иванович – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». E-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

Конфликт интересов: авторы заявляет об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.322

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2022.4.29 EDN: YURPGD

ИССЛЕДОВАНИЕ АГРЕГАЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ КАРРАГИНАНОВ КРАСНОЙ ВОДОРОСЛИ *CHONDRUS ARMATUS*

© Бегун М.А.

*Дальневосточный федеральный университет, Россия, 690922, Приморский край, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10**Резюме*

Цель. Исследование влияния λ - и κ -каррагинанов, выделенных из красной водоросли *Chondrus armatus*, и их деполимеризованных производных на индуцированную аденозиндифосфатом (АДФ) агрегацию тромбоцитов в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.

Методика. Для проведения экспериментов *in vitro* обогащенную тромбоцитами плазму (ОТП), полученную из цельной крови здоровых добровольцев, инкубировали с анализируемыми образцами полисахаридов (в концентрациях 0,05; 0,5; 1; 2 мг/мл) в течение 5 минут при 37 °С. Полученную смесь помещали в кювету агрегометра «Биола» (Россия) и через 10 секунд после запуска измерения вносили индуктор (АДФ, конечная концентрация 5 мкг/мл). Степень агрегации оценивали по кривой светопоглощения (в %). При проведении *in vivo* исследований беспородным мышам самцам в течение 7 дней перорально вводили растворы анализируемых полисахаридов и препарата сравнения (ацетилсалициловая кислота). На 8 день проводили забор крови пункцией сердца, получали ОТП, для которой проводили измерение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов по описанной ранее методике.

Результаты. Исследуемые образцы каррагинанов в концентрациях более 0,5 мг/мл уменьшали степень агрегации тромбоцитов. Фракция κ -каррагинана вызывала изменение уровня агрегации более чем на 50% только в нативном виде в концентрации 2 мг/мл. В то время как λ -каррагинан и его гидролизованное производное уменьшали степень агрегации тромбоцитов более чем на 60% в концентрации 0,5 мг/мл. Отмечен дозозависимый характер проявляемого эффекта. В экспериментах *in vivo* достоверное изменение агрегации тромбоцитов глагол при применении деполимеризованной формы λ -каррагинана ($p < 0,05$), однако проявляемое действие не превосходило эффект положительного контроля.

Заключение. Способность каррагинанов, выделенных из водоросли *C. armatus*, и их деполимеризованных производных изменять функциональную активность тромбоцитов определяется структурными особенностями молекулы. Более выраженное антиагрегантное действие проявляет λ -каррагинан и его деполимеризованное производное – образцы с большей степенью сульфатирования, в сравнении с κ -фракцией. Функциональную активность тромбоцитов при пероральном введении уменьшает только деполимеризованный λ -каррагинан.

Ключевые слова: сульфатированные полисахариды, каррагинан, биологическая активность, агрегация тромбоцитов

STUDY OF THE PLATELET AGGREGATION UNDER THE INFLUENCE OF CARRAGEENANS OF THE RED ALGAE *CHONDRUS ARMATUS*

Begun M.A.

*Far Eastern Federal University, 10, p. Ajax, 690922, Vladivostok, Russia**Abstract*

Objective. Study of the effect of λ - and κ -carrageenans isolated from the red alga *Chondrus armatus* and their depolymerized derivatives on adenosine diphosphate (ADP)-induced platelet aggregation in experiments *in vitro* and *in vivo*.

Methods. For *in vitro* experiments, platelet-rich plasma (PRP) obtained from the whole blood of healthy volunteers was incubated with analyzed polysaccharide samples (at concentrations of 0.05; 0.5; 1; 2 mg/ml) for 5 minutes at 37 °C. The resulting mixture was placed in a cuvette of a Biola aggregometer

(Russia), and an inductor (ADP, final concentration 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) was added 10 seconds after the start of the measurement. The degree of aggregation was estimated from the light absorption curve (in %). When conducting *in vivo* studies, outbred male mice were orally administered solutions of the analyzed polysaccharides and the reference drug (acetylsalicylic acid) for 7 days. On day 8, blood was taken by heart puncture, PRP was obtained, for which ADP-induced platelet aggregation was measured according to the previously described method.

Results. The studied samples of carrageenans at concentrations of more than 0.5 mg/ml reduced the degree of platelet aggregation. The fraction of κ -carrageenan caused a change in the level of aggregation by more than 50% only in the native form at a concentration of 2 mg/ml. While λ -carrageenan and its hydrolyzed derivative reduced the degree of platelet aggregation by more than 60% at a concentration of 0.5 mg/ml. The dose-dependent nature of the effect was noted. In experiments *in vivo*, there was a significant change in platelet aggregation when using the depolymerized form of λ -carrageenan ($p < 0.05$), but the effect shown did not exceed the effect of the positive control.

Conclusion. The ability of carrageenans isolated from the algae *C. armatus* and their depolymerized derivatives to change the functional activity of platelets is determined by the structural features of the molecule. A more pronounced antiaggregant effect is exhibited by λ -carrageenan and its depolymerized derivative - samples with a higher degree of sulfation, in comparison with the κ -fraction. The functional activity of platelets upon oral administration is reduced only by depolymerized λ -carrageenan.

Keywords: sulfated polysaccharides, carrageenan, biological activity, platelet aggregation

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, тромбоз по-прежнему остается одной из ведущих причин инвалидизации и смертности по всему миру [21]. Повышение функциональной активности тромбоцитов встречается не только как самостоятельная патология, но и может возникать как осложнение различных инфекционных и неинфекционных заболеваний [5]. В связи с чем в современной клинической практике значительное распространение получили антиагрегантные препараты. Современные антиагрегантные средства отличаются по химическому строению, имеют различные «мишени» и механизмы действия. Однако, зачастую применение описанных препаратов ограничено рядом факторов: побочными эффектами, индивидуальной непереносимостью, возникновением резистентности [4], что обуславливает необходимость поиска новых веществ природного и синтетического происхождения, способных проявлять антиагрегантное действие.

Сульфатированные полисахариды - группа биополимеров, проявляющих широкий спектр биологической активности, в том числе в отношении системы гемостаза [9, 16, 22], и характеризующихся низким уровнем токсичности [3, 14]. К числу сульфатированных галактанов природного происхождения относятся хитозан, альгинаты, фукоиданы, каррагинан. Согласно данным литературы, их различные производные способны изменять функциональную активность тромбоцитов. В ряде исследований сообщается об антиагрегантных свойствах фукоидана бурых водорослей [8, 11, 23], хитозана краба [6]. Интерес представляют и полисахариды красных водорослей – каррагинаны, характеризующиеся широким структурным разнообразием [16].

Целью работы явилось изучение влияния λ - и κ -каррагинанов водоросли *Chondrus armatus* и их деполимеризованных производных на агрегацию тромбоцитов.

Методика

В работе использованы образцы λ - и κ -каррагинанов, выделенных из красной водоросли *Chondrus armatus*, а также их деполимеризованные производные, полученные по методике, описанной ранее [12]. Влияние каррагинанов на агрегацию тромбоцитов изучали на двухканальном лазерном полуавтоматическом анализаторе агрегации «Биола» (Россия) по методу Борна в модификации Габбасова З.А. [1] В качестве индуктора агрегации использовали аденозиндифосфат (АДФ) в конечной концентрации – 5 мкг/мл.

Для проведения исследований *in vitro* у 10 здоровых добровольцев утром, натощак проводили забор крови из локтевой вены в пластиковые пробирки (стабилизатор 3,8% раствор натрия цитрата в соотношении 1:9).

Для анализа влияния исследуемых веществ на агрегацию тромбоцитов образцы цельной крови центрифугировали в течение 7 минут при 300 g и 4°C, после чего собирали обогащенную тромбоцитами плазму (ОТП). Перед проведением исследования ОТП инкубировали с анализируемыми образцами каррагинанов (в концентрациях 0,05; 0,5; 1; 2 мг/мл) в течение 5 минут при постоянном перемешивании. Степень агрегации оценивали по кривой светопоглощения (в %).

Исследования *in vivo* проводили на самцах черных беспородных мышей массой 20-25 г. Работы, связанные с лабораторными мышами, осуществлялись в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, которые используются в экспериментальных и других научных целях (Страсбург, 18.03.1986 г.). Животных содержали в клетках в стандартных условиях окружающей среды при постоянном доступе к воде и корму при температуре 22±2°C. В течение недели животным перорально через зонд вводили раствор исследуемого образца (25 мг/кг) или препарата сравнения (ацетилсалициловая кислота – 19,73 мг/кг). На 8 день эксперимента животных наркотизировали, проводили забор крови пункцией сердца. Образцы крови стабилизировали 3,8% раствором натрия цитрата в соотношении 1:9. Анализ функциональной активности тромбоцитов проводили в течение 2 ч. после взятия биоматериала (образцы хранили при температуре 4°C). Для получения обогащенной тромбоцитами плазмы образцы цельной крови центрифугировали в течение 7 мин. при 300 g и 4°C и проводили измерение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (концентрация индуктора 5 мкг/мл). Статистическую обработку полученных экспериментальных данных проводили с помощью программы SPSS Statistics с использованием непараметрического метода сравнения независимых групп по критерию Манна-Уитни [2,15].

Результаты исследования

Для проведения исследования были использованы каррагинаны λ - и κ - подтипов, полученные из водоросли *Chondrus armatus*, а также продукты их гидролиза. Структура полученных образцов была описана ранее [12]. Характеристики веществ, использованных в данной работе, приведены в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика молекулярно-массового распределения κ - и λ - каррагинанов и их производных

Вещество	Средневесовая масса, Да	Среднечисловая масса, Да	K_d
Недеполимеризованный κ -каррагинан	500207	178645	2,8
Гидролизированный κ -каррагинан	235032	60264	3,9
Недеполимеризованный λ -каррагинан	498623	113323	4,4
Гидролизированный λ -каррагинан	387050	90011	3,6

Изменения в функциональной активности тромбоцитов под влиянием каррагинанов определяли турбидиметрическим методом [1]. При анализе графиков оценивали максимальную амплитуду агрегатограмм. Результаты *in vitro* исследований приведены в табл. 2.

Таблица 2. Влияние λ - и κ -каррагинанов красной водоросли *Chondrus armatus* на АДФ индуцированную агрегацию тромбоцитов в эксперименте *in vitro*

Вещество	Изменение агрегации тромбоцитов, Δ %			
	0,05 мг/мл	0,5 мг/мл	1 мг/мл	2 мг/мл
Недеполимеризованный κ -каррагинан	17,85±10,61	30,87±7,52	45,78±10,54*	70,58±15,93*
Гидролизированный κ -каррагинан	26,66±8,78	32,28±6,73*	35,97±8,27*	36,49±7,99*
Недеполимеризованный λ -каррагинан	29,08±7,62	64,49±11,46*	77,03±13,06*	86,69±10,32*
Гидролизированный λ -каррагинан	34,59±10,16	62,13±11,59*	75,37±11,94*	88,69±9,48*

Примечание: * – данные достоверны контролю

Как видно из табл. 2, в концентрации 0,5 мг/мл недеполимеризованный λ -каррагинан уменьшает степень агрегации тромбоцитов в 2,81 раза ($p<0,05$), а в дозе 1 мг/мл – в 4,4 раза ($p<0,05$). Гидролизированный λ -каррагинан уменьшает степень агрегации в 2,64 и 4,06 раза в концентрациях 0,5 мг/мл и 1 мг/мл соответственно. В то же время достоверное изменение уровня агрегации более

чем на 50% вызывал только высокомолекулярный κ-каррагинан (2 мг/мл), при этом деполимеризованный κ-каррагинан влияния на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов не оказал.

В исследованиях *in vivo* было установлено, что только деполимеризованные образцы λ-каррагинана при пероральном введении мышам в дозе 25 мг/кг массы мыши вызывали достоверное снижение уровня АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в 1,3 раза (табл. 3). Однако проявляемый антиагрегантный эффект был меньше по сравнению с группой положительного контроля (аспирин). Достоверных различий в изменении уровня агрегации тромбоцитов в других исследуемых группах зафиксировано не было.

Таблица 3. Влияние λ- и κ-каррагинанов красной водоросли *Chondrus armatus* на АДФ индуцированную агрегацию тромбоцитов в эксперименте *in vivo*

Изменение агрегации тромбоцитов	Вещество				
	Недеполимеризованный κ-каррагинан	Гидролизованый κ-каррагинан	Недеполимеризованный λ-каррагинан	Гидролизованый λ-каррагинан	Аспирин
Δ %	9.14±0.56	2.70±0.17	8.99±0.52	22.02±1.38*	73.80±4.88*

Примечание: * – данные достоверны контролю

Обсуждение результатов исследования

Известно, что сульфатированные полисахариды проявляют широкий спектр биологической активности [9, 14, 16], в том числе они оказывают влияние на систему коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза [8, 11, 22, 23].

Согласно полученным нами в экспериментах *in vitro* результатам, каррагинаны, выделенные из красной водоросли *C. armatus*, и их гидролизованные производные способны снижать функциональную активность тромбоцитов. При этом λ-фракция показала более высокую эффективность в сравнении с κ-формой, что даёт основания предположить наличие взаимосвязи структура-действие. Известно, что каррагинаны представляют собой полимеры, состоящие из дисахаридных повторяющихся звеньев, которые имеют разную степень сульфатирования [9]. Так, λ-фракция каррагинана водоросли *C. armatus* содержит три сульфатных группы на дисахаридное звено, в то время как κ-каррагинан – одну [22]. Таким образом, увеличение количества сульфатных групп в химической структуре каррагинана повышает его антиагрегантную активность. Наличие аналогичной зависимости между степенью сульфатирования и антиагрегантным действием было отмечено и для других полисахаридов [8, 13]. В исследованиях F. Nan сообщается об увеличении влияния сульфатированных полисахаридов гриба *Keissleriella sp.* на гемостаз также при снижении средневесовой молекулярной массы [13]. Однако, в результате проведенного нами эксперимента *in vitro* не установлена взаимосвязь между молекулярно-массовым распределением и функциональной активностью тромбоцитов, что, вероятно, вызвано низкой эффективностью проведенной деполимеризации.

Согласно результатам проведенных нами *in vitro* исследований влияние λ-каррагинана и его гидролизованного производного на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов носит дозозависимый характер. При этом эффективность ингибирующего влияния возрастает с увеличением концентрации исследуемого образца полисахарида. Прямо пропорциональная зависимость доза-эффект была отмечена также в исследованиях биологической активности сульфатированных полисахаридов выделенных из других источников, например красной водоросли *Gelidiella acerosa* [10], красной водоросли *Grateloopia livida* [19] бурой водоросли *Laminaria japonica* [23], бурой водоросли *Spatoglossum asperum* [18].

Системные эффекты веществ при пероральном применении существенно зависят от их способности всасываться в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Согласно литературным данным, эффективность абсорбции сульфатированных полисахаридов в ЖКТ обусловлена конформационными особенностями молекулы, молекулярной массой, а также наличием связи полисахаридов с катионами [17, 20]. Таким образом, слабая выраженность антиагрегантного эффекта в эксперименте *in vivo* может быть связана с недостаточной абсорбцией тестируемых образцов каррагинанов в ЖКТ в связи с высокими значениями средневесовых молекулярных масс.

Заключение

В результате исследования установлено, что каррагинаны, выделенные из водоросли *S. armatus*, и их деполимеризованные производные в экспериментах *in vitro* снижают функциональную активность тромбоцитов. Эффективность проявляемого действия зависит от структурных особенностей, а именно степени сульфатирования молекулы. Фракция λ -каррагинана и его деполимеризованное производное в экспериментах *in vitro* проявляют более выраженное антиагрегантное действие (по сравнению с κ -производными), которое характеризуется наличием взаимосвязи доза-эффект. В исследованиях *in vivo* влияние на функциональную активность тромбоцитов оказали только деполимеризованные образцы λ -каррагинана. Однако проявляемый антиагрегантный эффект был меньше по сравнению с группой положительного контроля (аспирин).

Литература (references)

1. Габбасов З.А., Попов Е.Г., Гаврилов И.Ю. и др. Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов // Лабораторное дело. – 1989. – № 10. – С. 15-18. [Gabbasov Z. A., Popov E. G., Gavrilov I. YU., Pozin E. YA., Markosyan R. A. i dr. *Laboratornoe delo*. Laboratory business. – 1989. – N. 10. – P. 15-18. (in Russian)]
2. Гублер Е. В., Генкин А. А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. // Ленинград: Медицина. – 1973. – с. 141 [Gubler E.V., Genkin A.A. *Leningrad*. Leningrad. – 1973. – P. 141.]
3. Евченко И.А., Конвай В.Д. Каррагинан как пищевая добавка к молочным продуктам // Биотехнологии в сельском хозяйстве, промышленности и медицине. – 2017. – С. 44-47. [Evchenko I.A., Konvaj V.D. i dr. *Biotehnologii v sel'skom hozyajstve, promyshlennosti i medicine*. Biotechnologies in agriculture, industry and medicine. – 2017. – P. 44-47. (in Russian)]
4. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л. и др. Антиагрегантная терапия у больных с высоким риском развития тромботических осложнений: проблема эффективности, безопасности и приверженности // Клиницист. – 2011. – Т.2. – С.72-79. [Marceovich S.YU., Kutishenko N.P., Ginzburg M.L., Malysheva A.M., Polyanskaya YU.N. i dr. *Klinicist*. Clinician. – 2011. – V.2. – P.72-79. (in Russian)]
5. Попова Л.В., Бокарев И.Н. Применение антиагрегантов в клинической практике // Практическая медицина. – 2014. – №6. – С.22-28. [Popova L.V., Bokarev I.N. *Prakticheskaya medicina*. Practical medicine. – 2014. – N.6. – P.22-28. (in Russian)]
6. Сонин Д.Л. Гемосовместимость n -карбоксияцильных производных хитозана // Трансляционная медицина. – 2016. – Т.3, №2. – С. 80-88. [Sonin D.L. *Translyacionnaya medicina*. Translational medicine. – 2016. – V.3, N.2. – P. 80-88. (in Russian)]
7. Шокур О.А., Сергеева Н.В., Макарова К.Е. Антикоагулянтная активность фукоидана из бурой водоросли *Saccharina japonica* *in vivo* // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2013. – Т.3, №6. – С. 2024-2026. [SHokur O.A., Sergeeva N.V., Makarova K.E. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk*. Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. – 2013. – V.3. – P. 2024-2026. (in Russian)]
8. Шокур О.А., Хожаенко Е.В., Рукина Н.Ю. и др. Влияние каррагинанов на агрегацию тромбоцитов *in vitro* // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2013. – Т.2. – С. 25-28. [SHokur O.A., Hozhaenko E.V., Rukina N.YU., Prostakishina A.B. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal*. Pacific Medical Journal. – 2013. – V.2. – P. 25-28. (in Russian)]
9. Campo V. L. Carrageenans: Biological properties, chemical modifications and structural analysis – A review // Carbohydrate Polymers. – 2009. – V.77. – P. 167-180.
10. Chagas F., Lima G., Santos V. Sulfated polysaccharide from the red algae *Gelidiella acerosa*: Anticoagulant, antiplatelet and antithrombotic effects // International Journal of Biological Macromolecules. – 2020. – V.159. – P. 415-421.
11. Chen A., Zhang F., Shi J. et al. Study on antithrombotic and antiplatelet activities of low molecular weight fucoidan from *Laminaria japonica* // Journal of Ocean University of China. – 2012. – V.11. – P. 236-240.
12. Cicinskas E., Begun M.A., Vikhareva V.V. et al. Immunological effects of *Chondrus armatus* carrageenans and their low molecular weight degradation products // Journal of biomedical materials research. 2020. – V.109. – P. 1-11.
13. Hana F., Yao W., Yang X. et al. Experimental study on anticoagulant and antiplatelet aggregation activity of a chemically sulfated marine polysaccharide YCP // International Journal of Biological Macromolecules. – 2005. – V.36. – P. 201-207.

14. Imeson A. Food Stabilisers, Thickeners and Gelling Agents // FMC BioPolymer. – 2010. – P. 73-94.
15. Mann H. B., Whitney D. R. On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. // Annals of Mathematical Statistics. – 1947. – № 18. – P. 50-60.
16. Necas, J., Bartosikova, L. Carrageenan: A Review // Veterinarni Medicina. – 2013. – IV.58. – P. 187-205.
17. Nicklin S., Miller K. Intestinal uptake and immunological effects of carrageenan-current concepts // Food Additives & Contaminants. – 1988. – V.6. – P. 425-436.
18. Palanisamy S., Vinosha M., Marudhupandi T. et al. In vitro antioxidant and antibacterial activity of sulfated polysaccharides isolated from *Spatoglossum asperum*, // Carbohydrate Polymers. – 2017. – V.170 – P. 296-304.
19. Silva M., Nednaldo D., Dayanne L. et al. Biological activities of the sulfated polysaccharide from the vascular plant *Halodule wrightii* // Revista Brasileira de Farmacognosia. – 2012 – V.22 – P. 94-101.
20. Tang L., Chen Y., Jiang Z., et al. Purification, partial characterization and bioactivity of sulfated polysaccharides from *Grateloupia livida* // International Journal of Biological Macromolecules– 2017. – V.94. – P. 642-652.
21. World health statistics 2022: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
22. Yermak I.M., Barabanova A.O., Aminin D.L. et al. Effects of structural peculiarities of carrageenans on their immunomodulatory and anticoagulant activities // Carbohydrate Polymers. – 2012 – V.87 – P.713-720.
23. Zhu Z., Zhang Q., Chen L. et al. Higher specificity of the activity of low molecular weight fucoidan for thrombin-induced platelet aggregation // Thrombosis Research. – 2010 – V.125 – P. 419-426.

Информация об авторе

Бегун Мария Андреевна - старший преподаватель департамента фармации и фармакологии Института наук о жизни и биомедицины Дальневосточного федерального университета. E-mail: begun.ma@dvfu.ru

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.322+582.949.2+581.8

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2022.4.30 EDN: YXCZKK

**МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПУСТЫРНИКА УМЕНЬШЕННОГО ТРАВЫ
(*LEONURUS DEMINUTUS* V. KREZ.)**

© Соколова Я.В., Минович В.М.

*Иркутский государственный медицинский университет, Россия, 664003, Иркутск,
ул. Красного Восстания, 1**Резюме*

Цель. Изучение анатомо-диагностических признаков травы *Leonurus deminutus* V. Krecz. и их количественная характеристика.

Методика. В качестве объекта исследования использовали стебли, листья и цветки *L. deminutus*, заготовленные в Иркутской области и окрестностях г. Иркутска в июле 2021 г. Приготовление поверхностных препаратов и поперечных срезов осуществляли в соответствии с требованиями ОФС.1.5.3.0003.15 Государственной фармакопеи XIV издания. Исследование проводили с использованием цифрового микроскопа «Levenhuk D870T», анатомо-диагностические особенности фиксировали встроенной камерой, снимки обрабатывали в программе «Levenhuk ToupView (Levenhuk Image Editor) 3.7.».

Результаты. Установлены отличительные микроскопические особенности травы *L. deminutus*: клетки эпидермиса с характерными слабо- и сильноизвилистыми стенками на листьях и цветках, четырехклеточные железистые волоски, головчатые волоски с округлой головкой на всех структурах, головчатые волоски с овальной головкой на чашелистиках, многоклеточные кроющие трихомы со спадающимися клетками на верхней губе цветка, наличие друз в структурах венчика и округлая пыльца с бороздкой посередине.

Заключение. Проведенное исследование можно использовать для установления подлинности ЛРС, а также для разработки нормативной документации при внедрении травы *L. deminutus* в фармацевтическую практику.

Ключевые слова: микроскопия, *Leonurus deminutus* V. Krecz, анатомо-диагностические признаки, лекарственное растительное сырье

MICROSCOPIC RESEARCH OF THE HERB *LEONURUS DEMINUTUS* V. KREZ.

Sokolova Ya.V., Mirovich V.M.

*Irkutsk State Medical University, 1, Krasny Vosstaniya St., 664003, Irkutsk, Russia**Abstract*

Objective. Study of anatomical and diagnostic features of the herb *Leonurus deminutus* V. Krecz. and their quantitative characteristics.

Methods. The stems, leaves and flowers of *L. deminutus* blooming in the Irkutsk region and the vicinity of Irkutsk in July 2021 were used as the object of the research. Preparation of surface preparations and cross sections was carried out in accordance with the requirements of the OFS.1.5.3.0003.15 of the State Pharmacopoeia of the XIV edition. The study was carried out using a digital microscope «Levenhuk D870T», anatomical and diagnostic features were recorded with a built-in camera, the images were processed in the program «Levenhuk ToupView (Levenhuk Image Editor) 3.7.».

Results. The distinctive microscopic features the herb of *L. deminutus* have been established: epidermal cells with a characteristic low and strongly sinuous walls on leaves and flowers, four-cell glandular trichomes, capitate trichomes with a rounded head in all structures, capitate trichomes oval head on the sepals, multicellular trichomes from the falling cells on the upper lip of the flower, the presence of prism crystals of calcium oxalate in the structures of the corolla and round pollen with a groove in the middle.

Conclusion. The conducted research can be used to establish the authenticity of medicinal plant raw materials, as well as to develop regulatory documentation for the introduction of the herb *L. deminutus* into pharmaceutical practice.

Keywords: microscopy, *Leonurus deminutus* V. Krecz., anatomical and diagnostic features, medicinal plant raw materials

Введение

Одним из этапов внедрения лекарственного растительного сырья (ЛРС) в фармацевтическую практику является процедура его стандартизации, цель которой заключается в установлении подлинности, показателей качества и иных регламентируемых параметров [5]. Микроскопический анализ является традиционным фармакопейным методом и используется как базовый компонент диагностики лекарственных растений. Поскольку морфолого-анатомические признаки ЛРС часто зависят от таксона, их характеристика служит маркером для идентификации вида и ЛРС [5, 8]. Перечисленные аспекты доказывают важную роль анализа диагностических признаков ЛРС, в особенности, для формирования нормативной базы лекарственных растений.

Представители рода *Leonurus* L. семейства *Lamiaceae* Mart. широко представлены на евразийском континенте, реже встречаются в Северной и Южной Америке как адвентивные растения. Таксон включает около 24 видов, 12 из которых произрастают на территории Российской Федерации и стран СНГ. Многолетние, либо одно-двулетние травянистые растения высотой до 200 см. Относятся к рудералам, встречаются повсеместно (вдоль дорог, вблизи жилых домов, пастбищ) [3, 14]. Благодаря содержанию в надземных органах комплекса биологически активных соединений (флавоноидов, иридоидов, фенилпропаноидов, алкалоидов), *Leonurus cardiaca* L. и *Leonurus quinquelobatus* Gilib. используют в медицине в качестве источников седативных и гипотензивных средств [9, 10, 14]. В традиционной китайской медицине официальным растением является *Leonurus japonicus* Houtt. и рекомендуется при гинекологических заболеваниях [14]. Другие виды пустырников также представляют интерес для научного сообщества [7, 13]. Перспективным для внедрения в медицинскую практику является пустырник уменьшенный (*Leonurus deminutus* V. Krecz.). Данное растение распространено на территории Центральной Сибири, используется в народной медицине при неврозах, бессоннице, нарушениях сердечно-сосудистой системы [2].

Ранее нами проводилось изучение микроскопических особенностей надземных органов *L. deminutus*. Были установлены анатомо-диагностические признаки эпидермиса листьев и стебля. Однако данные о строении чашелистиков, венчика, а также поперечного среза стебля не отражены в полной мере. Кроме того, не была проведена количественная характеристика анатомических структур, позволяющая дать полный анализ изучаемого ЛРС [6].

Целью исследования явилось изучение анатомо-диагностических признаков травы *L. deminutus* и их количественная оценка.

Методика

Объектом исследования стали образцы надземных органов *L. deminutus*, заготовленные в июле 2021 года в окрестностях г. Иркутска и в южных районах Иркутской области. Растительный материал был идентифицирован заведующей отделом биоразнообразия и биологических ресурсов Сибирского института физиологии и биохимии растений СО РАН, к.б.н. Верхожиной А.В. Приготовление поверхностных препаратов осуществляли согласно требованиями ОФС.1.5.3.0003.15 «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» Государственной фармакопеи (ГФ) XIV издания. Для анализа поперечных срезов образцы стеблей фиксировали в смеси $C_2H_5OH-H_2O-C_3H_8O_3$ (1:1:1) [1]. В работе использовали терминологию, описания микроскопического строения, количественную характеристику признаков, рекомендованных в ГФ XIV издания и работах Потаниной О.Г., Самылиной И.А. [1, 4].

Микропрепараты исследовали с использованием цифрового микроскопа «Levenhuk D870T» при увеличении $\times 40$, $\times 80$, $\times 100$, $\times 300$. Фотографии сделаны встроенной камерой «Levenhuk C800 NG 8M, USB 2.0» и обработка осуществлялась в программе «Levenhuk ToupView (Levenhuk Image Editor) 3.7.». Для анализа количественных показателей диагностических признаков надземной части *L. deminutus* использовали окуляр-микрометр. Препараты листьев, стеблей, цветков готовили в 20-кратных повторах для обеспечения репрезентативной выборки данных.

Результаты исследования и их обсуждение

Микроскопия стебля. Эпидермис стебля *L. deminutus* по ребрам состоит из клеток прямоугольной формы, длиной 31-38 мкм, шириной 10-12 мкм. В местах между ребрами эпидермальные клетки многоугольные со слабоизвилистым контуром, длиной 13-33 мкм, шириной 13-16 мкм. Устьичный аппарат аномоцитного типа, устьица окружены 3-7 клетками, реже встречаются устьица диацитного типа. Устьица выступающие, околоустьичные клетки имеют продольно-морщинистую кутикулу. Стебель обильно опушен, по ребрам встречаются волоски простые остроконусовидные одно-двуклеточные с бородавчатой кутикулой, головчатые на одноклеточной ножке с одно-двуклеточной головкой. Отмечено наличие железистых волосков с четырехклеточной головкой и характерных для семейства *Lamiaceae* железок, состоящих из 6 выделительных клеток (рис. 1, табл. 1).

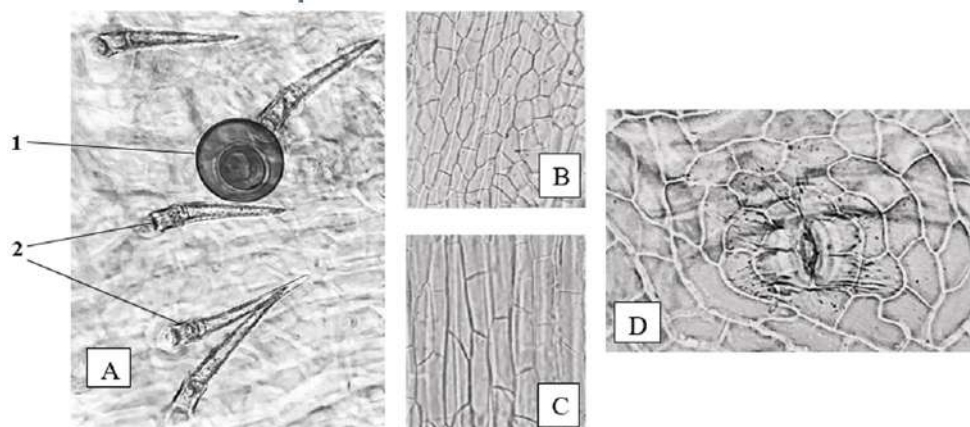


Рис. 1. Эпидермис стебля *L. deminutus* (A-D – увеличение $\times 300$): А – фрагмент эпидермиса стебля: 1 – эфиромасличная железка, 2 – простые волоски с бородавчатой кутикулой; В – эпидермис в межреберье; С – эпидермис на ребрах; D – устьице с продольно-морщинистой кутикулой

Таблица 1. Количественная характеристика анатомических признаков стеблей и листьев *L. deminutus*

Признак		Эпидермис стебля	Верхний эпидермис листа	Нижний эпидермис листа
Желез- зки	Диаметр, мкм	43-47	-	44-52
	Частота встречаемости	6-31	-	6-19
Устьица	Длина, мкм	24-29	-	21-25
	Ширина, мкм	16-19	-	13-16
	Частота встречаемости	6-37	-	208-220
Головч- -тые волоски	Диаметр, мкм	19-22	21-24	18-23
	Частота встречаемости	6-19	0-25	0-19
Железис- -тые волоски	Диаметр, мкм	16-21	-	17-20
	Частота встречаемости	0-19	-	13-25
Простые волоски	Длина, мкм	82-99	62-100	92-111
	Ширина основания, мкм	14-17	21-25	18-19
	Частота встречаемости	75-138	12-25	50-101

При изучении поперечного среза стебля в средней части отмечается массивный каркас проводящих тканей, паренхимное кольцо из крупных клеток и сердцевинная полость в центре (рис. 2). Тип строения стебля – переходный. Проводящая система образована 8-12 открытыми

коллатеральными пучками, отличающимися размерами: в углах ребер расположены крупные сосудистые пучки, в межреберном пространстве – мелкие (один или попарно). Выражен пучковый камбий. Уголковая колленхима располагается в ребрах 10-11 рядами клеток, пластинчатая – по граням в виде однорядного слоя. Между колленхимой и сосудистыми пучками наблюдается слой крупных паренхимных клеток и один ряд эндодермных клеток неправильной формы. К флоэме прилегают лигнифицированные фрагменты склеренхимы. Флоэмные части пучка небольшие, состоят из мелких клеток. Сосуды ксилемы крупные, узкопросветные, сильно лигнифицированы.

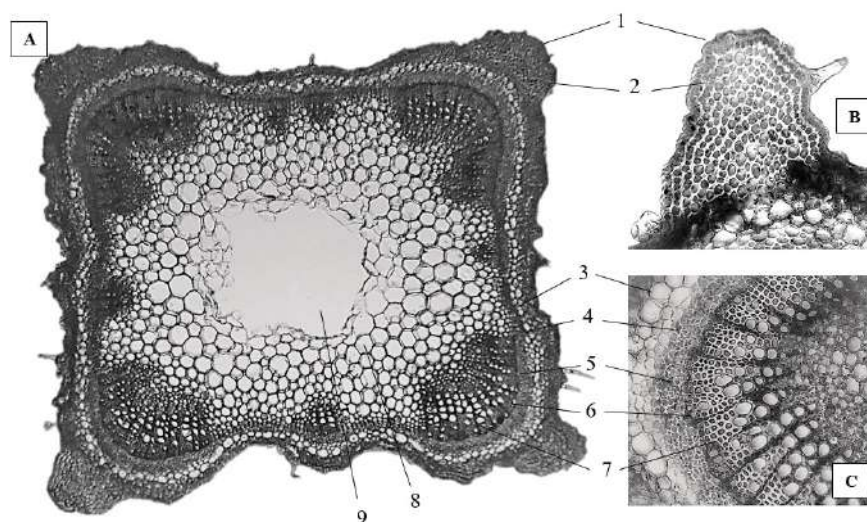


Рис. 2. Поперечный срез стебля *L. deminutus* (А – увеличение $\times 80$, В и С – увеличение $\times 300$): 1 – эпидермис; 2 – уголковая колленхима; 3 – паренхима первичной коры; 4 – эндодерма; 5 – флоэма; 6 – пучковый камбий; 7 – ксилема; 8 – паренхима сердцевины; 9 – полость сердцевины

Микроскопия листа. Клетки верхнего эпидермиса *L. deminutus* крупные, со слабоизвилистыми стенками, длиной 39-47 мкм, шириной 21-24 мкм; эпидермальные клетки с нижней стороны вытянуты вдоль периметра листовой пластинки, имеют характерный сильноизвилистый контур, длиной 43-55 мкм, шириной 17-22 мкм. Устьица встречаются только на нижнем эпидермисе (гипостоматический тип листа) длиной 24-29 мкм, шириной 17-19 мкм. Устьичный аппарат аномоцитного типа, реже диацитного. Верхняя и нижняя поверхность листа опушена, трихомы аналогичны стеблю. Однако редко, особенно по жилкам, встречаются трехклеточные коленчатые волоски с бородавчатой кутикулой. Простые волоски окружены розеткой до 8 клеток, частота встречаемости с нижней стороны в 2 раза чаще, чем на верхней (табл. 1, рис. 3).

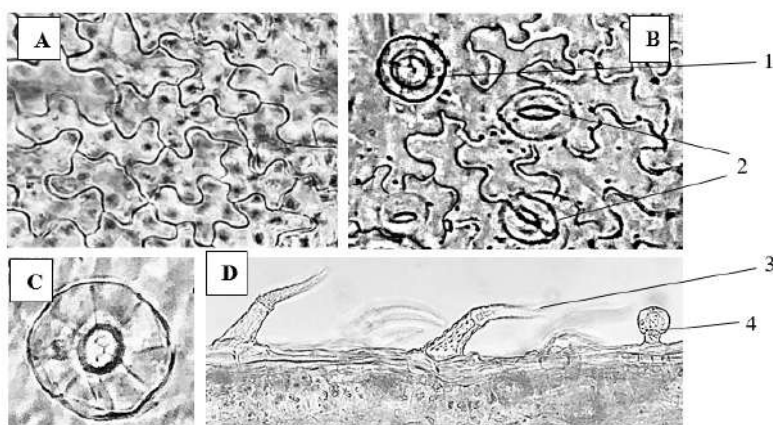


Рис. 3. Микроскопия листа *L. deminutus* (А-Д – увеличение $\times 300$): А – верхний эпидермис листа: 1 – железистый волосок, 2 – аномоцитный устьичный аппарат; В – нижний эпидермис листа; С – эфиромасличная железка; Д – край листа: 3 – простые двуклеточные коленчатые волоски с бородавчатой кутикулой; 4 – головчатый волосок

Микроскопия цветка. Для цветков *L. deminutus* характерна широко-коническая чашечка с широко-треугольными зубцами и опушенный двугубый венчик. При рассмотрении поверхностных препаратов наружной стороны чашелистиков отмечается комбинированная форма эпидермиса: у основания чашечки эпидермальные клетки прямоугольной формы, в местах образования зубцов отмечается многоугольные клетки с извилистым контуром, длиной 20-24 мкм, шириной 11-13 мкм (рис. 4).

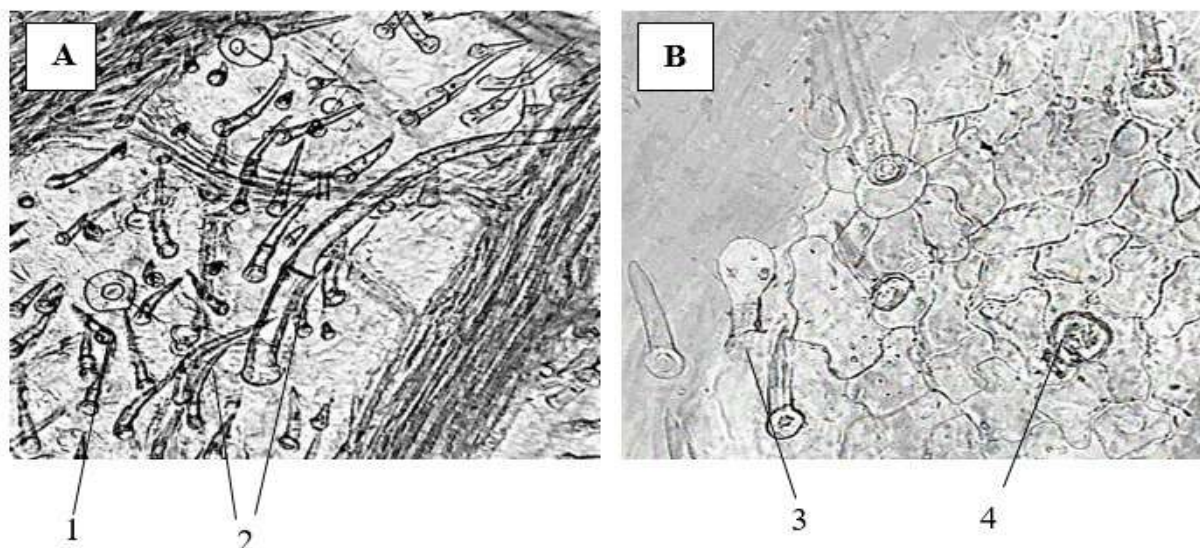


Рис. 4. Микроскопия чашелистиков *L. deminutus* (А, В – увеличение $\times 100$): А – поверхность зубца чашечки: 1 – эфиромасличная железа; 2 – простые многоклеточные волоски с бородавчатой кутикулой; В – нижний эпидермис чашечки: 3 – головчатый волосок с овальной головкой; 4 – головчатый волосок с округлой головкой

Клетки эпидермиса внутренней части чашечки крупнее, длина 26-31 мкм, ширина 15-18 мкм. На наружной стороне в основании чашечки наблюдаются остроконические волоски одно-, реже двухклеточные, с наружной стороны в основании трихомы отсутствуют. Широко-треугольные зубцы чашелистиков обильно опушены с обеих сторон, с наружной стороны встречаются одно- или трехколенчатые суставные волоски с бородавчатой кутикулой, с внутренней стоит отметить большее количество головчатых волосков двух типов: с округлой и с овальной одноклеточной головками, ножка может состоять из 1-2 клеток. Железки, железистые (4х-клеточные) волоски и устья встречаются только снаружи чашелистиков. Количественные показатели для чашечки и венчика представлены в табл. 2.

В эпидермисе венчика имеются различия: наружная сторона состоит из округлых клеток плотно расположенных друг к другу, длиной 32-35 мкм, шириной 15-18 мкм. Эпидермис внутренней стороны имеет клетки извилистые, меньших размеров, длиной 26-31 мкм, шириной 16-20 мкм. На обеих сторонах венчика встречаются редкие железки и головчатые волоски (размеры такие же, как на листе). По краю верхней губы располагаются длинные многоклеточные (до 7 клеток) волоски со спадающимися клетками (рис 5.).

Эпидермис нижней губы имеет сосочковидные выросты. По краю нижней губы редко встречаются простые одноклеточные тонкостенные конусовидные волоски, характерные для *L. deminutus*. Однако, большая концентрация таких трихом представлена на нижнем эпидермисе лепестков. Отмечается наличие многочисленных мелких друз в мезофилле нижней губы и трубке венчика. Пыльца округлая, двубороздчатая, диаметром 38-44 мкм.

Таким образом, выявлены анатомо-диагностические особенности изучаемого растения, характерные и для представителей рода *Leonurus*, что согласуются с литературными данными: четырехгранный стебель непучкового типа, простые волоски с бородавчатой кутикулой, железки 4-8-клеточные [11, 12].

Таблица 2. Количественная характеристика анатомических признаков цветка *L. deminutus*

Признак		Наружный эпидермис чашечки	Внутренний эпидермис чашечки	Наружный эпидермис венчика	Внутренний эпидермис венчика
Желез-ки	Диаметр, мкм	42-50	-	42-50	42-50
	Частота встречаемости	6-25	-	6-25	6-25
Устья-ца	Длина, мкм	22-26	-	-	-
	Ширина, мкм	19-21	-	-	-
	Частота встречаемости	0-25	-	-	-
Головча-тые волоски	Диаметр, мкм	17-19	18-21	17-21	17-21
	Частота встречаемости	13-25	32-50	0-6	0-6
Желези-тые волоски	Диаметр, мкм	16-20	-	-	-
	Частота встречаемости	0-12	-	-	-
Простые волоски	Длина, мкм	35-44 (у основания); до 322 (зубцы и по краям зубцов)	32-51 (зубцы)	до 781	до 596
	Ширина, мкм	14-16	14-16	13-18	13-18
	Частота встречаемости	264-359 (зубцы и по краям зубцов); более 500 (у основания)	113-157	88-161	75-126

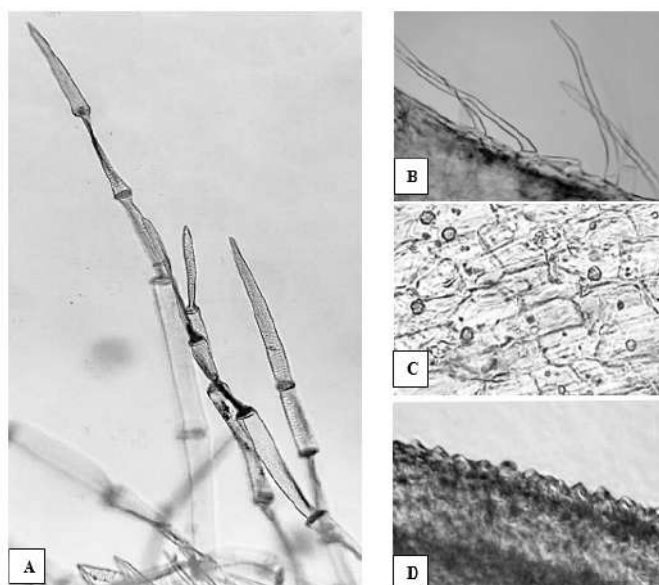


Рис. 4. Микроскопия венчика *L. deminutus* (А, С – увеличение $\times 300$; В, D – увеличение $\times 100$): А – простые многоклеточные волоски со спадающимися клетками; В – простые одноклеточные тонкостенные волоски; С – мелкие друзы оксалата кальция; D – фрагмент эпидермиса нижней губы с сосковидными выростами

Заключение

Установлены отличительные особенности *L. deminutus*: клетки эпидермиса с характерными слабо- и сильноизвилистыми стенками в листьях и цветках, 4-х клеточные железистые волоски повсеместно, головчатые волоски с овальной головкой на чашелистиках, многоклеточные кроющие трихомы со спадающимися клетками на лепестках, наличие друз в структурах венчика и округлая пыльца с бороздкой посередине. Кроме того, проведена количественная характеристика основных анатомических структур ЛРС. Изучение микроскопических признаков надземных органов *L. deminutus* является необходимым этапом для разработки нормативной документации на ЛРС – «Пустырника уменьшенного трава» и дальнейшего внедрения его в фармацевтическую практику.

Литература (references)

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. 14-е изд. – М., 2018. – Т.2. URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php> [Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federatsii. 14-e izd. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 14nd ed. – Moscow, 2018. – V.2. URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php> (in Russian)]
2. Данилова Н.С., Борисова С.З. Растение якутской народной медицины пустырник уменьшенный // Якутский медицинский журнал. – 2010. – №2(30). – С. 93-95. [Danilova N.S., Borisova S.Z. *Jakutskij medicinskij zhurnal*. Yakut medical journal. – 2010. – N2(30). – P. 93-95. (In Russian)]
3. Крестовская Т.В. Система и конспект рода *Leonurus L.* (Lamiaceae) // Новости систематики высших растений. – 1989. – Т.26. – С. 142-149. [Krestovskaya T.V. *Novosti sistematiki vysshih rastenij*. Novitates Systematicae Plantarum Vascularium. – 1989. – V.26. – С. 142-149. (In Russian)]
4. Потанина О. Г., Самылина И.А. Фармакопейные требования к микроскопическому анализу лекарственного растительного сырья // Фармация. – 2015. – №4. – С. 47. [Potanina O.G., Samylina I.A. *Farmacija*. Pharmacy. – 2015. – N4. – P. 47. (In Russian)]
5. Самылина И.А., Куркин В.А., Яковлев Г.П. Научные основы разработки и стандартизации лекарственных растительных средств // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2016. – №1. – С. 41-44. [Samylina I.A., Kurkin V.A., Yakovlev G.P. *Vedomosti Nauchnogo centra jekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya*. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. – 2016. – N1. – P. 41-44. (In Russian)]
6. Соколова Я. В., Минович В.М. Исследование анатомо-диагностических признаков пустырника уменьшенного травы // Инновационные технологии в фармации: Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию со дня рождения профессора Л.А. Усова, Иркутск, 16-17 октября 2020 года / Под ред. Е.Г. Приваловой. – Иркутск: ИГМУ, 2020. – С. 168-172. [Sokolova Ya.V., Mirovich V.M. *Innovacionnye tehnologii v farmacii: Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem, posvjashhennoj 90-letiju so dnja rozhdenija professora L.A. Usova, Irkutsk, 16-17 oktjabrja 2020 goda / Pod red. E.G. Privalova*. Innovative technologies in pharmacy: Materials of the All-Russian scientific and practical conference with international participation dedicated to the 90th anniversary of the birth of Professor L.A. Usov. Irkutsk, October 16-17, 2020 / Ed. E.G. Privalova. – Irkutsk: IGMU, 2020. – P. 168-172 (In Russian)]
7. Bozorova M.I., Maulyanov S.A., Abdumalikov I.I. et al. Flavonoids from *Leonurus turkestanicus* // Chemistry of Natural Compounds. – 2021. – V.57. – P. 152-153.
8. Ichim M.C., Häser A., Nick P. Microscopic Authentication of Commercial Herbal Products in the Globalized Market: Potential and Limitations // Frontiers in pharmacology. – 2020. – V.11. – P. 876.
9. Koshovyi O., Raal A., Kireyev I. et al. Phytochemical and Psychotropic Research of Motherwort (*Leonurus cardiaca L.*) Modified Dry Extracts // Plants. – 2021. – V.10, N2. – P. 230.
10. Olennikov D.N., Chirikova N.K. Caffeoylglucaric acids and other phenylpropanoids from siberian *Leonurus* species // Chemistry of Natural Compounds. – 2016. – V.52, N5. – P. 915-917.
11. Pitschmann A., Waschulin C., Sykora C. et al. Microscopic and Phytochemical Comparison of the Three *Leonurus* Species *L. cardiaca*, *L. japonicus*, and *L. sibiricus* // Planta Med. – 2017. – V.83, N14-15. – P. 1233-1241.

12. Popescu M.-L., Dinu M., Toth O. et al. Contributions to the pharmacognostical and phytobiological study on *Leonurus cardiaca* L. (Lamiaceae) // *Farmacía*. – 2009. – V.57, N4. – P. 424.
13. Sayed A., Alam A., Islam S. et al. *Leonurus sibiricus* L. (honeyweed): A review of its phytochemistry and pharmacology // *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. – 2016. – V.12, N12. – P. 1076-1080.
14. Zhang R.-H., Liu Z.-K., Yang D.-S. et al. Phytochemistry and pharmacology of the genus *Leonurus*: The herb to benefit the mothers and more // *Phytochemistry*. – 2018. – V.147 – P. 167-183.

Информация об авторах

Соколова Яна Вадимовна – аспирант кафедры фармакогнозии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sokolovayana@mail.ru

Мирович Вера Михайловна – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармакогнозии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: mirko02@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.322: 582.736: 615.07

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2022.4.31 EDN: YYLGXI

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТРАВЫ АСТРАГАЛА ПЕРЕПОНЧАТОГО *ASTRAGALUS MEMBRANACEUS* L.© Лабковская М.В.¹, Куркин В.А.², Шмыгарева А.А.¹, Саньков А.Н.¹¹Оренбургский государственный медицинский университет, Россия, 460000, Оренбург, ул. Советского, 6²Самарский государственный медицинский университет, Россия, 443079, Самара, ул. Гагарина, 18*Резюме*

Цель. Разработка методики количественного определения суммы флавоноидов в траве астрагала перепончатого *Astragalus membranaceus* L.

Методика. Объектами исследования служили образцы травы астрагала перепончатого (*Astragalus membranaceus* L.) производства ООО «Компания Хорст», Россия, г. Барнаул, 2021 год; ООО «Русские корни», Россия, Ростовская обл., 2020 год; ООО «Вита», Россия, г. Барнаул, 2021 год. Электронные спектры измерялись на УФ-спектрофотометре UNICO 2800, ультразвуковая ванна Вилитек VBS, водяная баня «ЛАБ-ТБ-6/Ш», испаритель ротационный «ИР-1 ЛТ».

Результаты. В представленной статье предложен новый метод количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид для сырья астрагала перепончатого (*Astragalus membranaceus* L.). Данный метод основан на использовании экстракции биологически активных веществ в режиме вакуумного кипения. При использовании данного метода максимальное содержание суммы флавоноидов (в пересчете на гиперозид) составило 4,80%. Предложенная нами методика проста в исполнении и требует минимальной затраты времени на анализ, что обеспечивает максимально возможную экстракцию действующих веществ.

Заключение. В процессе разработки методики количественного определения действующих веществ для травы астрагала перепончатого, были подобраны оптимальные условия экстрагирования сырья, которые позволяют значительно увеличить выход флавоноидов из сырья с минимально затраченным временем на проведение исследования.

Ключевые слова: астрагал перепончатый, *Astragalus membranaceus* L., флавоноиды, гиперозид, стандартизация, спектрофотометрия

DEVELOPMENT OF A METHOD FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF THE HERB *ASTRAGALUS MEMBRANACEUS* L.Labkovskaya M.V.¹, Kurkin V.A.², Shmygareva A.A.¹, Sankov A.N.¹¹Orenburg State Medical Academy, Orenburg, 6, Sovetskay St., 460000, Orenburg, Russia²Samara State Medical University, Samara, 18, Gagarin St., 443079, Samara, Russia*Abstract*

Objective. Development of a technique for quantitative determination of the amount of flavonoids in the herb *Astragalus membranaceus* L.

Methods. The objects of the study were samples of the grass astragalus woolly (*Astragalus membranaceus* L.) produced by LLC "Company Horst", Russia, Barnaul, 2021; LLC "Russian Roots", Russia, Rostov region, 2020; LLC "Vita", Russia, Barnaul, 2021. Electronic spectra were measured using a UNICO 2800 UV spectrophotometer, Vilitek VBS ultrasonic bath, LAB-TB-6/Sh water bath, IR-1 LT rotary evaporator.

Results. In the present article, a new method for quantifying the amount of flavonoids in terms of hyperoside is proposed for the raw materials of *Astragalus membranaceus* (*Astragalus membranaceus* L.). This method is based on the use of extraction of biologically active substances in the vacuum boiling mode. When using this method, the maximum content of the total flavonoids (calculated on hyperoside) was 4.80%. The proposed method is simple in execution and requires minimal time for analysis and provides the maximum possible extraction of active substances.

Conclusions. In the process of developing a methodology for the quantitative determination of active substances for the herb of *Astragalus membranous*, optimal conditions for extracting raw materials were selected, significantly increasing the output of flavonoids from raw materials with minimal time spent on the study.

Keywords: *Astragalus membranaceus* L., flavonoids, hyperoside, standardization, spectrophotometry

Введение

В лекарственной терапии большинства заболеваний используют преимущественно препараты растительного происхождения как в комплексной, так и в монотерапии. Этот факт объясняется тем, что многие природные соединения (алкалоиды, карденолиды, флавоноидные гликозиды, ацилкумарины и др.), несмотря на высокий уровень развития органической химии, синтезировать и сочетать уникальный комплекс веществ невозможно, либо экономически невыгодно. И соответственно в последнее десятилетие во всем мире наблюдается повышенный интерес практической медицины к лекарственным препаратам, получаемым из растительного или животного сырья. В любом растении содержится комплекс биологически активных веществ, начиная от неорганических и заканчивая белками, ферментами, пигментами, витаминами, фитонцидами. Все эти вещества переходят в экстракты, поэтому галеновые препараты оказывают разностороннее физиологическое действие и представляют собой группу ценных лекарственных средств, занимающую важное место в современном лекарственном арсенале [3, 11, 12]. Значительную долю лекарственных препаратов растительного происхождения на фармацевтических производствах получают методом экстракции, поэтому экстракция лекарственного растительного сырья является одним из наиболее важных этапов в процессе разработки лекарственных препаратов на растительной основе [4-6,13]. Наиболее широкое распространение получили фармакопейные методики, такие как: мацерация, перколяция, реперколяция [4, 8]. На наш взгляд, необходимо усовершенствовать методики стандартизации для определения количественного содержания. Предложенный нами метод экстрагирования в режиме вакуумного кипения решает вопрос затраты времени на проведения анализа и увеличивает выход действующих веществ, по сравнению с фармакопейными методами.

В процессе вакуумного кипения, разрыхлению подвергаются более глубокие слои структуры материала, что способствует лучшему смачиванию и пропитке сырья экстрагентом, а также создаются наиболее благоприятные условия для эффективной экстракции. [3, 7, 9, 10].

Целью исследования стала разработка методики количественного определения суммы флавоноидов в траве астрагала перепончатого *Astragalus membranaceus* L.

Методика

Исследование прямого спектра водно-спиртового извлечения из травы астрагала перепончатого с 3% раствором алюминия хлорида показало наличие интенсивный максимум поглощения в области спектра 399 ± 2 нм, что характерно и для электронного спектра гиперозида. Таким образом, целесообразно рассчитывать содержание суммы флавоноидов в траве астрагала перепончатого, в пересчете на доминирующий флавоноид – гиперозид, причем в случае отсутствия стандарта в расчетной формуле может быть использовано теоретическое значение удельного показателя поглощения ($E^{1\text{см}}_{1\%}$) - 330. В ходе исследования и поиска оптимальных условий экстракции, были опробованы методы мацерации, а также мацерации с использованием ультразвуковой бани [1] и предложенный нами метод экстракции в режиме вакуумного кипения. Варьировались показатели, которые существенно влияют на выход БАВ, такие как концентрация экстрагента (спирта этилового), время экстракции, а также использование ультразвуковой бани и ротационного испарителя (табл. 1). Электронные спектры снимали с помощью УФ-спектрофотометра UNICO 2800 (рис. 1).

Методика количественного определения суммы флавоноидов в водно-спиртовом извлечении травы астрагала перепончатого. Аналитическую пробу сырья измельчают до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 1 мм. 1 г измельченного сырья (точная навеска) помещают в колбу со шлифом вместимостью 100 мл, прибавляют 100 мл, 70% спирта этилового. Колбу закрывают пробкой, взвешивают с точностью до $\pm 0,01$, помещают в ротационный испаритель (умеренное кипение) в течение 10 мин., при температуре 60°C . После чего взвешивают и восполняют недостающий экстрагент до первоначальной массы. Извлечение

фильтруют через бумажный фильтр («красная» полоса). Испытуемый раствор готовят следующим образом: 1,0 мл полученного извлечения помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, добавляют 2,0 мл 3% алюминия хлорида и доводят объем раствора до метки 96% спиртом этиловым. Измеряют оптическую плотность на спектрофотометре через 40 мин., при длине волны 399 нм. В качестве раствора сравнения используют раствор, полученный следующим образом: 1,0 мл извлечения помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объем раствора 96% спиртом этиловым до метки.

Таблица 1. Влияние различных факторов на полноту извлечения из травы астрагала перепончатого (*Astragalus membranaceus* L.)

Концентрация этилового спирта, %	Соотношение «сырье: Экстракт»	Время экстракции, мин	Содержание суммы флавоноидов, %
70	1:100	40 мин. водяная баня	3,70±0,02
70	1:100	30 мин. водяная баня	3,00±0,02
40	1:100	30 мин. водяная баня	2,50±0,03
96	1:100	30 мин. водяная баня	1,30±0,03
70	1:100	90 мин. водяная баня	4,20±0,04
70	1:100	10 мин. вакуумное кипение	4,80±0,04

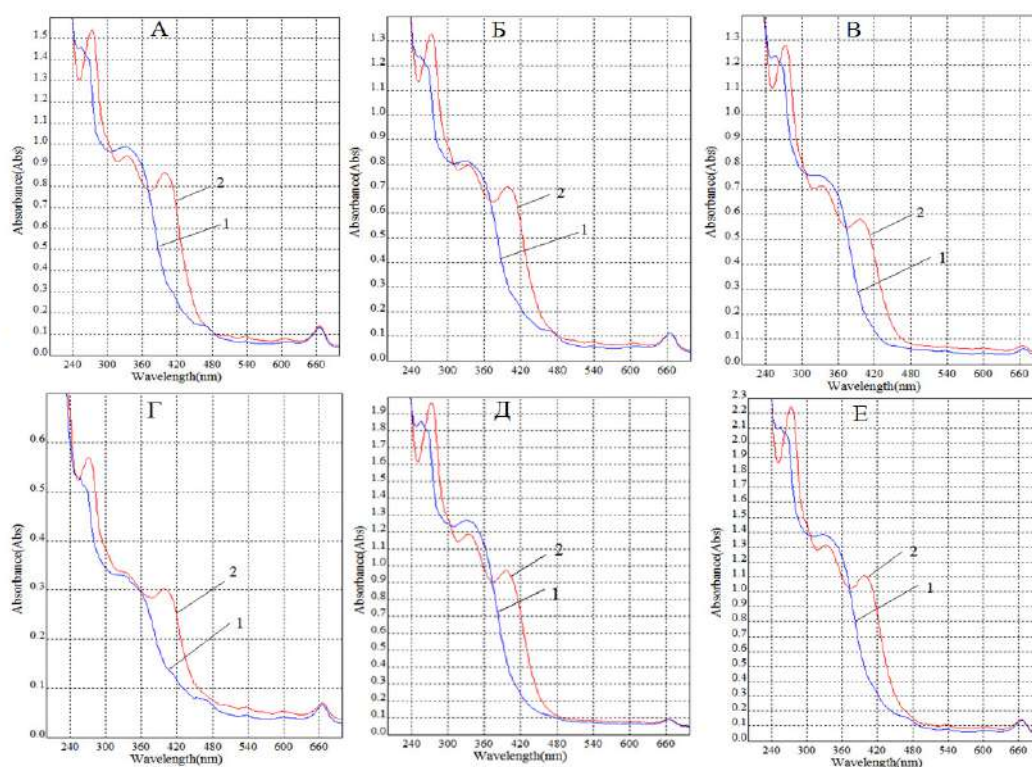


Рис. 1. Электронные спектры раствора водно-спиртового извлечения травы (1) астрагала перепончатого с 3% раствором алюминия хлорида (2). А- мацерация 70% спиртом 40 мин на водяной бане; Б - мацерация 70% спиртом 30 мин на водяной бане ;В- мацерация 40% спиртом 30 мин на водяной бане; Г - мацерация 96% спиртом 30 мин на водяной бане; Д - мацерация 70% спиртом 90 мин на водяной бане; Е- режим вакуумного кипения 70% спирт 10 мин.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате количественного определения суммы флавоноидов методом прямой спектрофотометрии травы астрагала перепончатого, содержание рассчитывали в % по формуле:

$$X = \frac{D \times 25 \times 100 \times 100}{m \times 330 \times (100 - W) \times 2}$$

, где D – оптическая плотность испытуемого раствора; m – масса сырья, г; 330 – удельный показатель преломления гиперозид; W – потеря в массе при высушивании, в процентах.

Оптимальными условиями экстрагирования были выявлены: соотношение «сырье: экстрагент» 1:100, экстрагент – спирт 70%, время экстракции – 10 мин. в режиме вакуумного кипения при $t=60^\circ\text{C}$. Сумма флавоноидов (в пересчете на гиперозид) составила $4,8\% \pm 0,04$. Метрологические характеристики методики количественного определения содержания суммы флавоноидов в режиме вакуумного кипения в сырье астрагала перепончатого представлены в табл. 2.

Таблица 2. Метрологические характеристики методики количественного определения суммы флавоноидов в сырье астрагала перепончатого (*Astragalus membranaceus* L.)

f	\bar{X}	S	$P, \%$	$t(P,f)$	ΔX	$E, \%$
10	4,80	0,1121	95	2,23	$\pm 0,2501$	$\pm 5,21$

Результаты статистической обработки проведенных опытов свидетельствуют о том, что ошибка единичного определения суммы флавоноидов составляет $\pm 5,21\%$.

Вывод

В представленной статье представлена разработанная авторами методика спектрофотометрического количественного определения суммы флавоноидов в траве астрагала перепончатого (в пересчете на гиперозид) при использовании экстракции в режиме вакуумного кипения, в течение 10 мин. при температуре 60°C . Содержание суммы флавоноидов в сырье равно 4,80%. Методика, в сравнении с фармакопейными методами позволяет существенно сократить время исследования и при этом получить достаточно высокое содержание действующих веществ.

Литература (references)

1. Астрагал. При диабете, болезнях сердца, печени, нарушениях нервной системы URL: <https://www.rulit.me/books/astragal-pri-diabete-boleznyah-serdca-pecheni-narusheniyah-nervnoj-sistemy-read-455089-1.html> (дата обращения 01.08.2022).
2. Акопян В.Б., Ершов Ю.А. Основы взаимодействия ультразвука с биологическими объектами. МГТУ им. Н. Э. Баумана, 2005. [Akopyan V.B., Ershov Yu.A. Osnovy vzaimodejstviya ul'trazvuka s biologicheskim ob'ektami. MG TU im. N. E. Baumana, 2005. (in Russian)]
3. Брук М.М. и др. Получение лекарственных препаратов из растительного и животного сырья под действием ультразвука. В кн. Ультразвук в физиологии и медицине. Т.1.- Ростов-на-Дону, 1972, с.115-116. [Bruk M.M. i dr. Poluchenie lekarstvennyh preparatov iz rastitel'nogo i zhivotnogo syr'ya pod dejstviem ul'trazvuka. V kn. Ul'trazvuk v fiziologii i medicine. T.1, Rostov-na-Donu, 1972, p.115-116. (in Russian)]
4. Бубенчиков Р.А., Позднякова Т.А. Разработка числовых показателей качества для стандартизации травы астрагала шерстистоцветкового (*Astragalus dasyanthus* L.) // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.19, №2. – С. 171-178. [Bubenchikov R.A., Pozdnyakova T.A. Development of numerical quality indicators for standardization of the herb astragalus woolly-flowered (*Astragalus dasyanthus* L.) // Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2020. – V.19, N.2. – P. 171-178. (in Russian.)]
5. Государственная фармакопея Российской Федерации: Вып. 2. / МЗ РФ. 14-е изд. - М.: Медицина, 2018. - 3262 с. [Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii: Vyp. 2. / MZ RF. 14-e izd. - M.: Medicina, 2018. - 3262 p. (In Russian.)]
6. Компанцева Е.В., Луценко Д.Н., Кодониди И.П., Червонная Н.М. Изучение возможности идентификации нового биологически активного вещества кардиопротекторного действия // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т. 19, №2. – С. 185-190. [Kompantseva E.V., Lutsenko D.N., Kodonidi I.P., Chervonnaya N.M. Studying the possibility of identifying a new biologically active

- substance of cardioprotective action // Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2020. – V.19, N.2. – pp. 185-190. (in Russian)]
7. Куркин В.А. Фармакогнозия: Учебник для студентов фармацевтических вузов. - Изд. 2-е, перераб. и доп. – Самара: ООО «Офорт», ГОУ ВПО «СамГМУ», 2007. – 1239 с. [Kurkin V.A. Farmakognosiya: Uchebnik dlya studentov farmacevticheskikh vuzov. – Izd. 2-e, pererab. i dop. – Samara: ООО «Ofort», GOU VPO «SamGMU», 2007. – 1239 p. (in Russian)]
 8. Куркин В.А. Фармакогнозия: Учебник для студентов фармацевтических вузов. – Изд. 5-е, перераб. и доп. – Самара: ООО «Полиграфическое объединение «Стандарт», ФГБОУ ВО «СамГМУ», 2020. – 1278 с. [Kurkin V.A. Farmakognosiya: Uchebnik dlya studentov farmacevticheskikh vuzov. – Izd. 5-e, pererab. i dop. – Samara: ООО «Printing Association «Standard», FGBOU VO «SamGMU», 2020. – 1278 p. (in Russian)]
 9. Куркин В.А. Актуальные аспекты стандартизации видов лекарственного растительного сырья, включенных в государственную фармакопею российской федерации XIII издания // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – Самара, 2016. – Т.18, №2(3). – С.730-736. Kurkin, V.A. Actual aspects of standardization of medicinal plant raw materials included in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation of the XIII edition // Izvestiya Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. – 2016. – V.18, N.2(3). – P.730-736.
 10. Молчанов Г.И. Интенсивная обработка лекарственного сырья. – М.: Медицина, 1981. – 208 с. [Molchanov G.I. Intensive processing of medicinal raw materials. – M.: Medicine, 1981. – 208 p. (in Russian)]
 11. Пономарев В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья. – М., Медицина, 1976. – 204 с. [Ponomarev V.D. Ekstragirovanie lekarstvennogo syr'ya. – M., Medicina, 1976. – 204 p. (in Russian)]
 12. Чуешов В.И., Чернов М.Ю., Хохлова Л.М. и др. Промышленная технология лекарств: Учебник для студентов высших учебных заведений. В 2-х т. – Т. 2 - Харьков: НФАУ МТК – Книга, 1999. – 704 с. [Chueshov V.I., Chernov M.Yu., Hohlova L.M. i dr. Promyshlennaya tekhnologiya lekarstv: Uchebnik dlya studentov vysshikh uchebnykh zavedenij. V 2-h t. – T. 2 - Har'kov: NFAU MTK – Kniga, 1999. – 704 p. (in Russian)]
 13. I.H. Bowen, D. Corrigan, I.J. Cubbin, P.A.G.M. de Smet, R. Hänsel, U. Sonnenborn, J. Westendorf, H. Winterhoff, H.J. Woerdenbag. Adverse Effects of Herbal Drugs 2/ Springer Science & Business Media, 2012.

Информация об авторах

Лабковская Майя Викторовна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры управления и экономики фармации, фармацевтической технологии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: majya.gybalko@yandex.ru

Куркин Владимир Александрович – доктор фармацевтических наук, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Kurkinvladimir@yandex.ru

Шмыгарева Анна Анатольевна – доктор фармацевтических наук, заведующая кафедрой управления и экономики фармации, фармацевтической технологии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: a.shmygareva@mail.ru

Саньков Анатолий Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры управления и экономики фармации, фармацевтической технологии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: a.n.sankov@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.12

3.4.3 Организация фармацевтического дела

DOI: 10.37903/vsgma.2022.4.32 EDN: TYOULH

ХАРАКТЕРИСТИКА АПТЕЧНОГО СЕКТОРА И ДЕЯТЕЛЬНОСТИ АПТЕК В КОРОЛЕВСТВЕ МАРОККО

© Гурьянов П.С.

*Пермская государственная фармацевтическая академия, Россия, 614016, Пермь, ул. Полевая, 2**Резюме*

Цель. Изучение аптечного сектора и правил деятельности аптек в Марокко для совершенствования российского фармацевтического образования для граждан Марокко.

Методика. Изучение программных документов национальной фармацевтической политики Марокко, нормативных документов, регулирующих фармацевтическую отрасль, научных работ о фармацевтическом секторе Марокко, экспертных оценок местных специалистов отрасли.

Результаты. Правила работы аптек Марокко имеют существенные отличия от российских: запрещены сети; фармацевт является собственником аптеки; минимальная площадь – 24 кв.м.; расстояние между аптеками не менее 300 метров; помощник фармацевта не имеет фармацевтического образования; в крупных городах запрещена работа по ночам, в воскресенье и в праздники, кроме одного раза в месяц, когда аптека дежурит; цены на лекарства и наценки зафиксированы; наиболее востребованы лекарства для лечения пищеварительной системы (21,8% рынка в упаковках); главным нормативным документом, регулирующим отрасль является Дахир (Королевский Закон) 17-04 «Кодекс лекарственных средств и фармации» 2006 г.; аптеки, открытые до принятия нового нормативного документа, регулируются старым законодательством. Ассортимент аптек Марокко отличается от российского: запрещены средства для прерывания беременности; экстенпоральные лекарства подразделяются на магистральные, официальные, специализированные, госпитальные; средства личной гигиены и косметические продукты содержат в своём составе биологически активные вещества и относятся к лекарствам; через аптеки разрешена продажа химических реагентов.

Заключение. Для растущей экономики Марокко, необходима подготовка всё большего количества фармацевтических специалистов, которую могут осуществить российские вузы. При этом необходимо знакомить студентов из Марокко с особенностями регулирования сектора, которое имеет существенные отличия от российской практики. Помимо традиционного ориентирования граждан Марокко на работу в аптеке, российские вузы должны готовить марокканцев к работе в индустриальной фармацевтической сфере, так как аптечный сектор имеет признаки перенасыщения и экономического кризиса в крупных городах Марокко.

Ключевые слова: аптека, Марокко, фармацевт, лекарства, правила, регулирование

CHARACTERISTICS OF THE PHARMACY SECTOR AND THE ACTIVITIES OF PHARMACIES IN THE KINGDOM OF MOROCCO

Guryanov P.S.

*Perm State Pharmaceutical Academy, 2, Polevaja St., 614990, Perm, Russia**Abstract*

Objective. To study the pharmacy sector and the rules for the operation of pharmacies in Morocco to improve Russian pharmaceutical education for Moroccan citizens.

Methods. Studying of policy documents of the national pharmaceutical policy of Morocco, regulatory documents regulating the pharmaceutical industry, scientific papers about pharmaceutical sector in Morocco, expert assessments of local industry experts.

Results. The rules for the operation of pharmacies in Morocco have significant differences from Russian ones: chains are prohibited; the pharmacist is the owner of his or her pharmacy; minimum area is 24 sq.m.; distance between pharmacies is at least 300 meters; the assistant pharmacist does not have a pharmaceutical education; in large cities, it is forbidden to work at night, on Sundays and on holidays,

except once a month, when the pharmacy is on duty; drug prices and margins are fixed; drugs for the treatment of the digestive system are most in demand (21.8% of the market in packages); the main regulatory document regulating the industry is Dahir (Royal Law) 17-04 "Code of Medicines and Pharmacy" 2006; pharmacies opened before the adoption of the new regulation are governed by the old legislation. The assortment of pharmacies differs from the Russian one: abortion drugs are prohibited; extemporaneous medicines are divided into trunk, official, specialized, hospital; personal hygiene products and cosmetic products contain biologically active substances and are classified as medicines; through pharmacies, the sale of chemical reagents is allowed.

Conclusion. For the growing economy of Morocco, it is necessary to train an increasing number of pharmaceutical specialists, which can be carried out by Russian universities. At the same time, it is necessary to familiarize with the peculiarities of the sector regulation, which has significant differences from Russian practice. In addition to the traditional orientation of Moroccan citizens to work in a pharmacy, Russian universities should prepare Moroccans for work in the industrial pharmaceutical sector, since the pharmacy sector shows signs of oversaturation and an economic crisis in large cities of Morocco.

Keywords: pharmacy, Morocco, pharmacist, drugs, rules, regulation

Введение

Королевство Марокко является одной из самых быстроразвивающихся стран Ближнего Востока и Африки с экономикой \$309 млрд. и населением 37 млн. человек. При этом Марокко является региональным лидером в фармацевтической сфере. Объём выпуска лекарств составляет \$1.68 млрд (2-е место в Африке), что позволяет удовлетворить 70% потребности страны [1].

Граждане Королевства Марокко, представляют одну из наиболее значительных групп иностранных граждан, получающих фармацевтическое образование в России. Для повышения конкурентоспособности российских вузов, необходимо знакомить граждан Марокко с особенностями фармацевтической отрасли родной страны [2] и, в частности, с характеристикой аптечного сектора и правилами деятельности аптек в Марокко, что и явилось целью работы.

Методика

Изучены программные документы о национальной фармацевтической политике, нормативные документы, регулирующие фармацевтическую отрасль в Марокко, научные работы о фармацевтическом секторе Марокко, экспертные оценки местных специалистов отрасли.

Результаты исследования и их обсуждение

В Марокко работает порядка 12 тыс. аптек, причём большая часть из них принадлежит частным лицам [4]. Со времени обретения независимости (1956г.) количество частных аптек значительно увеличилось. Так в 1975 г. их количество составляло всего 375 единиц. Ускорение открытия новых аптек наблюдается с 2000 г., что можно объяснить реформой законодательства о признании эквивалентности дипломов, полученных гражданами за границей [10].

Для того, чтобы открыть аптеку, нужно получить разрешение, которое выдается специалисту, имеющего высшее фармацевтическое образование. В Марокко не допускается открытие сети аптечных организаций, и фармацевт вправе открыть лишь одну аптеку.

В аптеке работает руководитель аптеки с фармацевтическим образованием, но его помощником может быть человек не имеющий фармацевтического образования. При этом фармацевтические услуги являются важными для местного населения, поскольку посещение врача будет стоить порядка \$15-20, а вызов врача на дом порядка \$65. Площадь аптеки в Марокко должна составлять не менее 24 кв.м., иметь торговый зал, рабочий кабинет руководителя, санузел, холодильник для хранения лекарственных препаратов и кондиционер.

Отличительным знаком аптек является зеленый крест или полумесяц, расположенный на вывеске над дверью и на здании, в котором находится аптека. Режим работы марокканских аптек в будни с

9:00 до 13:00 и с 16:00 до 20:00. С 13:00 до 16:00 – перерыв в работе. По субботам рабочий день укорочен, а в воскресенье аптеки не работают. Для того, чтобы пациенты могли получить фармацевтические услуги в нерабочие часы и дни, ряд аптек работают в качестве дежурных. Перечень дежурных аптек согласовывается с местными властями и фармацевтическими ассоциациями. Аптека, которая будет являться дежурной на этой неделе вывешивает соответствующее объявление перед входом в аптеку.

Поставки лекарственных препаратов в аптеки Марокко осуществляются ежедневно, даже при необходимости малого количества лекарств, поэтому хранение в значительных количествах препаратов в аптеках не осуществляется. Изменения нормативно-правовых требований аптек охватывают лишь недавно открывшиеся аптеки. Все остальные аптеки соблюдают лишь те положения нормативных документов, которые действовали на момент их открытия [4]. Вопреки утверждениям Шукри М.Ш. с коллегами, о том, что в Марокко нет производственных аптек, анализ нормативной базы Марокко показал, что от каждой аптеки требуется выделение специального помещения и рабочего места, оборудованного для экстенпорального изготовления лекарств в аптеке. В противном случае аптека не получит разрешения на фармацевтическую деятельность или будет оштрафована при обнаружении этого нарушения аптечной инспекцией.

Для полноценной работы Марокко, помимо арабского, необходимо знать и французский язык. Рецепты выписываются на французском языке. Расстояние между аптеками должно быть не менее 300 м. Одна из значительных проблем открытия аптеки в Марокко заключается в поиске помещения, так как недвижимость в Марокко имеет очень высокую цену. Препараты от поставщиков поступают в аптеку с приклеенными ценниками, которые ни в коем случае нельзя менять. Около 30% выручки аптеки приходится на нелекарственные товары – косметика, средства по уходу за больными.

В Марокко, отдельно в каждом городе действует «фармацевтический синдикат» (орден), организация, устанавливающая график работы и очередность дежурств и урегулированием споров между аптеками, и в которой должен состоять каждый практикующий фармацевт [3]. Цены на лекарства в Марокко, как правило, выше по сравнению с некоторыми соседними странами и с аналогичной экономикой. Марокканский фармацевтический рынок оценивается более чем в 12 миллиардов дирхамов (приблизительно \$1 млрд.). После постоянного роста (между 1980 и 1995 гг.) наблюдалось замедление, в основном из-за стагнации покупательной способности домохозяйств.

За последние десять лет разрешенный рост цен на лекарства, производимый в Марокко, был менее половины от уровня инфляции. В то время как рост цен на импортные лекарства, в частности, из-за колебаний обменного курса, был менее контролируемым. Конкуренция между производителями из-за распространения дженерических препаратов привела к значительному снижению цен на каждое наименование воспроизведенного лекарства, которое может достигать 70% от цены оригинального препарата. С другой стороны, цена новых лекарств, в том числе полученных с помощью биотехнологии, находятся на очень высоком уровне. Рынок высокотехнологических препаратов монополизируют ведущие мировые фармацевтические компании, которые могут позволить себе разработку таких лекарств. С середины 1990-х годов наблюдается рост доли импортных препаратов в Марокко, которая достигает почти 100% для препаратов, полученных с помощью биотехнологий [10].

Наценка аптеки на лекарственные препараты составляет 57% от фиксированной цены производителя, если эта цена меньше 166 дирхам, 47% при цене 166-588 дирхам, фиксировано 300 дирхам при цене производителя 588-1766 дирхам и 400 дирхам при цене препарата более 1766 дирхам. Отметим, что в работе Шукри М.Ш. с коллегами [4] дана неверная методика ценообразования. Налог на добавленную стоимость на лекарства составляет 7%, на другие товары 20% [7]. Розничная цена лекарства называется Prix public de Vente (PPV) – цена продажи обществу, а не Mогоссан public price (MPV), как утверждали Шукри М.Ш. с коллегами [4].

Изучение терапевтических классов марокканского рынка показывает, что преобладающая доля приходится на препараты для пищеварительной системы, обмена веществ, антибиотики и лекарства для центральной нервной системы, которые составляют половину рынка [9].

Исследуя актуальные тенденции сложившиеся в аптечном секторе Марокко, мы выявили следующие экспертные оценки. В Марокко существует большое региональное неравенство в распределении аптек на территории страны с концентрацией на уровне оси Кенитра – Эль-Джадида. Аптеки сосредоточены в больших городах. Такая концентрация крупных городах объясняется, в частности, их социально-экономическими характеристиками, их общей инфраструктурой и инфраструктурой здравоохранения, как государственной, так и частной, а

также недостаточностью мер стимулирования, побуждающих молодых фармацевтов переехать в сельские районы. Открытие аптеки становится всё более дорогим из-за спекуляции землей. Прогнозируемые показатели хозяйственной деятельности становятся все более низкими, задолженность всё более высокой. Все больше и больше аптек испытывают финансовые трудности (приостановка выплат за поставленный товар, банкротство) [10].

Таблица 1. Наиболее востребованные группы препаратов в Марокко

Группа препаратов	Количество упаковок (тыс.)	Доля рынка в %	Выручка в тыс. дирхам	Доля рынка в %
Лечение пищеварительной системы и метаболизма	46 863,9	21,8%	1 146 630	19,9%
Центральная нервная система	37 788,9	17,6%	675 349	11,7%
Лечение органов дыхания	25 880,6	12,1%	514 221	8,9%
Антибиотики	21 192,0	9,9%	1 059 012	18,3%
Дерматологические	18 115,9	8,4%	332 467	5,8%
Appareil Gén-Uri-Horm-Sex	17 678,3	8,2%	439 316	7,6%
Лечение опорно-двигательного аппарата	15 804,2	7,4%	464 165	8%
Лечение органов чувств	11 936,6	5,6%	236 286	4,1%
Лечение сердечно-сосудистых заболеваний	11 435,7	5,3%	636 583	11%
Другие	7 811,6	3,6%	268 977	4,7%

По данным марокканского фармацевта и экономиста Мохамеда Чатту, работающего в г. Мекнес, в настоящее время аптечная отрасль переживает кризис. При том, что критический товароборот аптеки оценивается в 907 тыс. дирхам, средний оборот марокканских аптек в год имеет тенденцию к снижению и составляет около 1 155 тыс. дирхам. Годовой оборот 50% аптек составляет от 500 тыс. до 1 250 тыс. дирхам. Всё большее количество открываемых аптек зачастую имеют товароборот намного ниже 700 тыс. дирхам. Сравнительно различные элементы баланса аптек обнаруживаются, что: 51% аптек имеют серьезный структурный финансовый дисбаланс; 11% аптек не смогли исправить свое положение и подлежат принудительной ликвидации; 30% аптек периодически оказываются в кризисном состоянии; 8% аптек имеют хорошее финансовое положение. Это очень старые аптеки, чей оборот превышает 3 млн. дирхам [5].

Ситуация в аптеках также ухудшалась из-за кризиса Covid-19. По словам президента Национального совета ордена фармацевтов доктора Хамза Гуэдира, от 25% до 30% аптек могли в 2021 году обанкротиться, поскольку оборот аптек снизился на 70%. Спад был связан с ограничениями на передвижения граждан, кроме того, многие люди потеряли из-за кризиса работу, что привело к снижению покупательной способности. Многие пациенты, например, с хроническими заболеваниями, которым абсолютно необходимо было получать определенные лекарства из-за риска развития осложнений, просили фармацевтов отложить оплату на следующий месяц. Таким образом, от 25 до 30% аптек в Королевстве, по данным главы ведущей ассоциации аптечных фармацевтов, испытывали серьезные трудности.

Эксперт отмечает, что, ситуация в аптеках продолжает ухудшаться после того, как в 2014 г. был принят указ, который, помимо прочего, заключался в снижении цен на лекарства. Но эта мера также вызвала исчезновение основных лекарств по низким ценам [8].

Нами были проанализирована 10-ая конференция фармацевтической ассоциации (синдиката) (Ордр (фр.), Накайба (араб.)), которая прошла в городе Агадир в 2015 г. Выступления на французском и арабском языках были стенографированы и переведены на русский язык. В результате были выявлены проблемы современного аптечного сектора. Так по данным руководителя фармацевтической ассоциации города Агадир Карим Айт Ахмед:

1. В первую очередь проблемы связаны с тем, что в государстве нет единого, сильного административного органа, который бы направлял аптечный сектор фармацевтической отрасли, решал его проблемы, входил бы с представителями аптечного сектора в диалог.
2. Фармация не представлена в административной, политической или парламентской ветвях власти. Если такая ситуация продолжится, то за 12-14 лет, фармацевты потеряют свою собственность – те аптеки, которые им принадлежат. Однако не все фармацевты понимают всю серьезность ситуации.
3. Долгое время фармацевтическая отрасль ждала от власти, что она сама выйдет с инициативой и напишет правильные законы, регулирующие фармацию. Однако, это не правильный путь

развития. Фармацевтам необходимо самими, со всем уважением, понимая свои обязанности и права вносить собственные предложения по регулированию фармации.

4. К сожалению, многие законы в Марокко, в том числе, касающиеся фармации, слишком долго находятся на стадии обсуждения. Дискуссия может длиться 30-40 лет без выработки и принятия окончательного текста документа. Так важнейший для Марокко закон 17-04 (Кодекс лекарств и фармации) начал обсуждаться в 1996 г., а был принят только в 2006 г. При этом он так и не смог решить ряд проблем фармацевтической отрасли.
5. Одной из проблем является желание фармацевтов Марокко открыть фармацевтический рынок Королевства для иностранных лекарств. Однако, органы государственной власти выступают резко против данной инициативы. Соответствующий законопроект был в 48 часов отклонен правительством Марокко с мотивировкой невозможности регистрации более 3,5 тысяч препаратов каждый 4 месяца и ухудшения экономической ситуации для местной фармацевтической индустрии.

На конференции прозвучал голос практических фармацевтов. Так фармацевт с 40-летним опытом работы в Агадире рассказал об очень трудной ситуации с экономикой аптекой, которая приводит его в отчаяние.

1. Сейчас многие аптеки ставят свои собственные цены на лекарства и нарушают этим закон, тогда как все цены должны быть одинаковы.
2. Экономика городских аптек постоянно ухудшается с 90-х годов. В городах нельзя работать в выходные, праздничные дни и ночью, за исключением дежурства раз в месяц. Всех этих ограничений нет в сельских аптеках и аптеках малых городов. Поэтому многие фармацевты продают свои городские аптеки и покупают аптеки в сельской местности.
3. Многие фармацевты не смогли найти места для открытия аптек и были вынуждены стать наёмными работниками у других фармацевтов. Эта ситуация является нетипичной для традиционной фармации Марокко, где каждый фармацевт обычно владеет одной аптекой.

Аптечный сектор Марокко является строго регулируемым государственным аппаратом. Мы изучили нормативные документы фармацевтической сферы Марокко и выделили наиболее важные: Дахир (Королевский Закон) 17-04 о «Кодексе лекарственных средств и фармации» от 07.12.2006 [6]; Дахир от 2 декабря 1922 г., регулирующий импорт, торговлю, хранение и использование ядовитых веществ; Указ 2-13-852 от 18 декабря 2013 года «Об условиях и порядке установления розничных цен на лекарства местного или импортного производства» [7]; Приказе Министра здравоохранения №902-08 от 21 июля 2008 г., «Устанавливающим технические стандарты установки, санитарии и площади, относящейся к помещению для размещения аптеки, а также технические стандарты, касающиеся фармацевтических учреждений». Дахир от 17 декабря 1976 г., учредивший Орден фармацевтов (профессиональный, административный орган для защиты и регулирования деятельности фармацевтов). Орден должен включать всех фармацевтов, имеющих право заниматься профессией фармацевта в частном порядке в Марокко; Кодекс этики фармацевтов Марокко, который представляет собой набор прав и обязанностей фармацевтов аптек, регулируют профессию, поведение фармацевтов, отношения между ними, их клиентами, общественностью и врачами. Принят Декретом №2-63-486 от 26 декабря 1963 г.; Фармакопея Марокко 1 издания от 2019 года. Она имеет юридически обязывающий характер и идентична европейской фармакопеи. Этот сборник из 730 статей является юридическим и научным справочником, он предназначен для контроля качества лекарств и лекарств для ветеринарии. Описаны лекарственные формы и методы анализа. Ссылка на фармакопею опубликована в официальном бюллетене Марокко под номером 6780 от 23 мая 2019 г.

В законе 17-04 «Кодексе лекарственных средств и фармации» [6] (аналог российского федерального закона №61 «Об обращении лекарственных средств») дано схожее с российским определение «Лекарственного средства (ЛС)» (médicament). Оно отличается тем, что российское определение дополнено назначением ЛС для «предотвращения или прерывания беременности». В Марокко аборт по желанию женщины запрещен и уголовно наказуем, поэтому и средства для абортов и прерывания беременности не могут считаться лекарственными. В Марокко считаются лекарствами такие виды продукции: магистральный препарат (la préparation magistrale) – «любое лекарство, приготовленное в аптеке для немедленного приема по рецепту, предназначенное для конкретного пациента»; официальный препарат (la préparation officinale) – «любое лекарство, приготовленное в аптеке в соответствии с указаниями действующей фармакопеи»; специализированное лекарство из аптеки (le médicament spécialisé de l'officine) – «любое лекарство, полностью приготовленное в аптеке под непосредственным контролем

(дипломированного фармацевта), предназначенное для отпуска»; лекарство госпитального изготовления (*la réparation hospitalière*) – «любые лекарства, за исключением продуктов генной или клеточной терапии, которые из-за отсутствия доступных или подходящих фармацевтических специалистов (и производств) приготовлены фармацевтом в месте госпитализации в соответствии с указаниями действующими фармакопеями». К ним также относятся медицинские газы. специальный фармацевтический препарат (*la spécialité pharmaceutique*) – «любой заранее произведённый лекарственный препарат, представленный в специальной упаковке и имеющий специальное название»; средства личной гигиены и косметические продукты (*les produits d'hygiène corporelle et les produits cosmétiques*), - «содержащие в своем составе вещества, обладающие лекарственным терапевтическим действием, или содержащие ядовитые вещества в дозах и концентрациях, превышающих установленные нормативными актами».

Таким образом в Марокко такие средства личной гигиены и косметические продукты относятся к лекарственным средствам.

1. Диетические продукты.
2. Разделенный лекарственный продукт (*le produit officinal divisé*) – «лекарство, химический продукт и стабильный препарат, описанный в фармакопее, заранее приготовленный фармацевтическим учреждением и разделенный либо им, либо аптекой».

В соответствии с законом 17-04 аптекам в Марокко разрешено: изготовление: магистральных, официнальных препаратов и специализированных лекарств из аптеки; владение и распространение среди населения: 1) специальных фармацевтических препаратов; 2) предметов перевязки, продуктов и изделий медицинского назначения, фигурирующие в фармакопее; 3) молока, а также диетических молочных продуктов для младенцев и диетических продуктов, предназначенных для детей раннего возраста;

Дополнительно фармацевты могут хранить и продавать: лекарства и химические вещества, не представленные в фармакопее, при условии, что они маркируются и продаются в соответствии с их составом; продукты, предназначенные для ухода за контактными линзами; реагенты, расфасованные для продажи населению; молоко, а также диетические молочные продукты для детей раннего возраста и диетические продукты для детей старшего возраста; эфирные масла; соски, пустышки и бутылочки.

Выводы

1. Таким образом, для растущей экономики Марокко, необходима подготовка всё большего количества фармацевтических специалистов, которую могут осуществить российские вузы. Помимо традиционного ориентирования граждан Марокко на работу в аптеке, российские вузы должны готовить марокканцев к работе в индустриальной фармацевтической сфере, так как аптечный сектор имеет признаки перенасыщения и экономического кризиса в крупных городах Марокко.
2. Правила работы аптек Марокко имеют существенные отличия от российских правил запретом на создание сети аптек, наличием требования к минимальной площади, минимальному расстоянию между аптеками, обязательному наличию рабочего места для экстермпорального изготовления лекарств, возможностью работать в аптеке без фармацевтического образования для помощника фармацевта, запретом на работу в выходные в дни в крупных городах.
3. Ассортимент аптек Марокко отличается от российского: запрещены средства для прерывания беременности; экстермпоральные лекарственные средства подразделяются на магистральные, официнальные, специализированные, госпитальные; средства личной гигиены и косметические продукты содержат в своём составе биологически активные вещества и относятся к лекарствам; через аптеки разрешена продажа химических реагентов.

Литература (references)

1. Гурьянов, П. С. Состояние фармацевтической промышленности Королевства Марокко / П. С. Гурьянов // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2021. – Т.8, №3. – С. 5-13. [Gur'janov, P. S. *Izuchenie podhodov k sovershenstvovaniju farmacevticheskogo obrazovaniya grazhdan Marokko, obuchajushhihsja v Rossii* / P. S. Gur'janov // *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. State of the pharmaceutical industry in the Kingdom of Morocco / P. S. Guryanov // Modern organization of drug supply. – 2021. – V.8. – N.3. – P. 5-13. (in Russian)]

2. Гурьянов П.С. Изучение подходов к совершенствованию фармацевтического образования граждан Марокко, обучающихся в России // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2021. – Т.20. – №3. – С. 163-169. [Gur'janov, P. S. *Izuchenie podhodov k sovershenstvovaniju farmaceuticheskogo obrazovaniya grazhdan Marokko, obuchajushhihsja v Rossii* / P. S. Gur'janov // *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Studying approaches to improving the pharmaceutical education of Moroccan citizens studying in Russia / P. S. Guryanov // *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. – 2021. – V.20. – N.3. – P. 163-169. (in Russian)]
3. Сипатова, М.В. Как я открыла аптеку в Марокко // Российские аптеки – 2019. – №1-2. – С 68. Sipatova, M.V. *Kak ja otkryla apteku v Marokko* // *Rossijskie apteki*. How I opened a pharmacy in Morocco // *Russian Pharmacies*. – 2019. – N.1-2. – P. 68. (in Russian)]
4. Шукри, М.Ш. Особенности организации аптек в Марокко / Шукри М.Ш., Немченко А.С., Калайчева С.Г., Барковская О.Я. 31.08.2022 URL: <https://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/12159/1/41-42.pdf> [Shukri, M.Sh. *Osobennosti organizacii aptek v Marokko*. Features of the organization of pharmacies in Morocco. 31.08.2022 URL: <https://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/12159/1/41-42.pdf> (in Russian)]
5. Chattou, M. Le sort de la pharmacie d'officine au maroc. 31.08.2022. URL: https://pharmacie.ma/page/376/le_sort_de_la_pharmacie_dofficine_au_maroc
6. Dahir n° 1-06-151 du 30 chaoual 1427 (22 novembre 2006) portant promulgation de la loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie. 31.08.2022. URL: http://www.sgg.gov.ma/Portals/0/profession_reglementee/Loi_17-04_Fr.pdf
7. Décret n°2-13-852 du 14 safar 1435 (18 décembre 2013) relatif aux conditions et aux modalités de fixation du prix public de vente des médicaments fabriqués localement ou importés. 31.08.2022. URL: <https://www.sante.gov.ma/Reglementation/TARIFICATION/2-13-852.pdf>
8. Environ 3.500 pharmacies en situation de détresse financière (Hamza Guedira). Medias 24. Опубликовано 11.05.2021. 31.08.2022. URL: <https://www.medias24.com/2021/03/04/environ-3-500-pharmacies-en-situation-de-detresse-financiere-hamza-guedira/>
9. Najem, B.. Enquête sur la disponibilité du médicament au Maroc. 31.08.2022. URL: <http://ao.um5.ac.ma/jspui/handle/123456789/14329>
10. Politique pharmaceutique Nationale / Royaume du Maroc Ministère de la Santé. 31.08.2022. URL: <http://dmp.sante.gov.ma/upload/video/Politique%20Pharmaceutique%20Nationale%20-MAROC.pdf>

Информация об авторе

Гурьянов Павел Сергеевич – доцент кафедры организации и экономики фармации ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия». E-mail: laboratory.iot@gmail.com

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615:658

3.4.3 Организация фармацевтического дела

DOI: 10.37903/vsgma.2022.4.33 EDN: ZEEUPH

АНАЛИЗ ЭЛЕМЕНТОВ СОЦИАЛЬНОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТИ БИЗНЕСА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЙ© **Мезенцева Е.С., Хабибова М.Р.***Пермская государственная фармацевтическая академия, Россия, 614016, Пермь, ул. Полевая, 2**Резюме*

Цель. Целью исследования явилось изучение элементов концепции социальной ответственности бизнеса фармацевтических компаний.

Методика. В рамках настоящего исследования авторами был проведен контент-анализ открытых материалов, размещенных на официальных сайтах фармацевтических компаний. Объектами исследования выступили 30 фармацевтических компаний, вошедших в рейтинги аналитических агентств 2020-2021 гг. Для анализа были выбраны топ-10 российских фармацевтических компаний, топ-10 производителей лекарственных препаратов по стоимостному объему на Российском фармацевтическом рынке и топ-10 фармацевтических компаний по выручке мирового рынка. Предметом исследования выступили элементы концепции социальной ответственности фармацевтического бизнеса (по Братишко Ю.С.).

Результаты. На сайтах всех изучаемых компаний имелась информация, относящаяся к социальной ответственности бизнеса. Наиболее полная информация о социальной ответственности бизнеса среди топ-10 российских компаний была представлена лишь у 20% компаний. У топ-10 фармацевтических компаний мирового рынка аналогичный показатель достигает 100%. Сравнительный анализ сайтов российских и зарубежных фармацевтических компаний выявил существенные отличия в наполнении информацией отдельных компонентов социальной ответственности бизнеса. Российские компании в меньшей степени озабочены размещением информации об устойчивом развитии и социальной ответственности бизнеса, акцентируя внимание на качестве товара, благотворительности и внутренней ответственности. Зарубежные компании больше сосредоточены на повестке экологической устойчивости и защиты прав людей (в том числе инклюзии).

Заключение. Проведенный анализ позволил изучить основные элементы концепции социальной ответственности бизнеса фармацевтических компаний, установить различия в публикуемой информации российских и зарубежных компаний.

Ключевые слова: корпоративная социальная ответственность, устойчивое развитие, производители лекарственных препаратов, анализ сайтов

ANALYSIS OF ELEMENTS OF SOCIAL RESPONSIBILITY OF PHARMACEUTICAL COMPANIES

Mezentseva E.S., Khabibova M.R.

*Perm State Pharmaceutical Academy, 2, Polevaja St., 614990, Perm, Russia**Abstract*

Objective. To study the elements of the concept of social responsibility of business in pharmaceutical companies.

Methods. In the frame of the study, the authors conducted a content analysis of open materials posted on the official websites of pharmaceutical companies. The objects of the study were 30 pharmaceutical companies included in the ratings of analytical agencies in 2020-2021. The top 10 Russian pharmaceutical companies, the top 10 manufacturers of medicines by value in the Russian pharmaceutical market and the top 10 pharmaceutical companies by global market revenue were selected for the analysis. The subject of the study was the elements of the concept of social responsibility of pharmaceutical business (according to Bratishko Yu.S.).

Results. Information about social responsibility was available on the websites of all studied companies. The most complete information about the social responsibility of business in the top 10 Russian

companies was provided only by 20% of companies. The top 10 pharmaceutical companies of global market revenue have a similar indicator reaching 100%. The comparative analysis of the websites of Russian and foreign pharmaceutical companies revealed significant differences in the information content of the components of social responsibility of business. Russian companies are less concerned about posting information about the sustainable development and social responsibility of business, focusing on the quality of goods, charity and internal responsibility. Foreign companies are more focused on the agenda of environmental sustainability and protection of human rights (including inclusion).

Conclusion. The analysis made it possible to study the main elements of the concept of social responsibility of pharmaceutical business, to establish differences in the published information of Russian and foreign pharmaceutical companies.

Keywords: corporate social responsibility, sustainable development, drug manufacturers, website analysis

Введение

В современных условиях социальная ответственность бизнеса является важным инструментом реализации концепции устойчивого развития. Некоторые авторы отмечают, что «корпоративную социальную ответственность можно рассматривать как форму организационного поведения, которая отражает вклад бизнеса в устойчивое развитие» [3, 4].

В 2015 г. на Генеральной Ассамблее ООН были приняты 17 целей в области устойчивого развития, которые стали универсальными задачами для бизнеса. Принятые ООН цели направлены на области экономики и экологии, решение социальных проблем, образования и здравоохранения. Крупные фармацевтические компании также разделяют идеи устойчивого развития и выстраивают свою концепцию корпоративной социальной ответственности бизнеса с учетом выбранных целей устойчивого развития.

До настоящего времени в научном сообществе не существует единого мнения относительно взаимосвязи и разграничения концепций корпоративной социальной ответственности и устойчивого развития. Старикова Е.А. предприняла попытку сравнить две концепции на основании их ключевых особенностей. Автор заключает, что концепция устойчивого развития шире и универсальна для всего человечества. Концепция социальной ответственности имеет более узкий фокус и направлена на достижение краткосрочных запросов заинтересованных сторон [7]. Для всех организаций с целью помочь им внести вклад в устойчивое развитие, в Российской Федерации разработан Международный стандарт ISO 26000:2010 «Руководство по социальной ответственности». Стандарт предназначен для обеспечения взаимопонимания в области социальной ответственности и дополнения инструментами и инициативами в области социальной ответственности.

Под социальной ответственностью бизнеса данный документ понимает «ответственность организации за воздействие ее решений и деятельности на общество и окружающую среду через прозрачное и этичное поведение, которое содействует устойчивому развитию, включая здоровье и благосостояние общества; учитывает ожидания заинтересованных сторон; соответствует применяемому законодательству и согласуется с международными нормами поведения; и интегрировано в деятельность всей организации и применяется в ее взаимоотношениях» [6]. Социальная ответственность бизнеса проявляется во взаимоотношениях с основными заинтересованными сторонами, т.н. стейкхолдерами (клиентами, персоналом, поставщиками, местным сообществом и пр.) и носит добровольный характер, базируется на соблюдении действующего законодательства и требований международных стандартов.

Анализ литературы позволил выявить два термина «социальная ответственность бизнеса» и «корпоративная социальная ответственность». По замечанию Кериной Э.Н. данные термины являются синонимичными понятиями [2]. В своей статье мы также будем считать оба термина синонимичными. Фармацевтические компании как представители бизнеса, безусловно, встраивают в свои бизнес процессы элементы социальной ответственности. Под социальной ответственностью фармацевтического бизнеса понимается способность субъектов фармацевтической отрасли брать на себя обязательства финансового, экономического, социального и экологического характера за последствия их деятельности перед государством, обществом, окружающим сообществом, персоналом, бизнес-партнерами и другими заинтересованными сторонами через этическое поведение с учетом интересов и ожиданий всех стейкхолдеров при соблюдении действующего законодательства и международных стандартов на

принципах добровольности и взаимной выгоды [1]. В современном понимании социальная ответственность бизнеса может быть разделена на два основных вида: внутреннюю (направленную на сотрудников компании) и внешнюю (направленную на внешних заинтересованных лиц: партнеров, клиентов, научное сообщество, население и пр.).

В структуру социальной ответственности фармацевтического бизнеса Братишко Ю.С. включает следующие элементы: качество лекарственных средств, социальную (объединяющую общественную и трудовые составляющие), экономическую, экологическую, управленческую и правовую ответственности (табл. 1) [1].

Таблица 1. Составляющие модели социальной ответственности фармацевтического бизнеса по Братишко Ю.С.

Название составляющей	Описание
Экономическая ответственность	Производство и сбыт фармацевтической продукции предназначены улучшить качество жизни пациентов и получать прибыль компании
Правовая ответственность	Четкое выполнение фармацевтическими компаниями действующего законодательства, требований международных стандартов качества, соответствие ожиданиям общества, зафиксированных в правовых нормах, соблюдение прав человека
Управленческая (этическая) ответственность	Следование принципам фармацевтической этики, деонтологии и существующих норм морали
Экологическая ответственность	Создание системы экологического менеджмента, политики энерго- и ресурсосбережения, участие в экологических проектах
Социальная ответственность	Включает общественную и трудовую составляющие Общественная составляющая – реализация программ развития для населения, участие в благотворительных мероприятиях, проектах по благоустройству территорий Трудовая составляющая – формирование эффективной кадровой политики, развитие социальной инфраструктуры предприятия, предоставление персоналу расширенного социального пакета
Качество лекарственных препаратов	Терапевтическая эффективность, безопасность, доступность лекарственных средств, удобство их применения и пр.

Целью развития идей социальной ответственности бизнеса для компаний является активное управление бизнес средой, отношениями внутри и вовне организации, и продвижение интересов организации и стейкхолдеров (заинтересованных сторон). Исходом такой тактики является не мгновенная прибыль, но долгосрочное вложение, окупаемость которого заметна в периоды экономического кризиса в виде устойчивого развития. Внедрение элементов социальной ответственности бизнеса позволяет компаниям непрерывно развиваться и формировать доверие клиентов и партнеров. Особенно данный опыт важен в медицинской и фармацевтической практике, когда перед человеком встает выбор о доверии своего здоровья и исцеления.

Цель исследования – изучить элементы концепции социальной ответственности бизнеса фармацевтических компаний.

Методика

В рамках настоящего исследования был проведен контент-анализ открытых материалов, размещенных на официальных сайтах фармацевтических компаний. В качестве объектов исследования были выбраны фармацевтические компании, занимающие лидирующие позиции на рынке лекарственных препаратов, по версиям аналитических агентств. Для исследования были отобраны топ-10 российских фармацевтических компаний, вошедших в рейтинг Forbes 2020 г. [5], топ-10 производителей лекарственных препаратов по стоимостному объему на Российском фармацевтическом рынке в 2020 г. по версии аналитического агентства DSM Group [8] и топ-10 фармацевтических компаний по выручке мирового рынка за 2021 г. по данным агентства Proclinical [9].

При первичном знакомстве с материалами официальных сайтов компаний нами не были найдены материалы, посвященные социальной ответственности бизнеса компании Отисифарм, поэтому из

дальнейшего анализа она была исключена. Взамен этой компании нами было принято решение изучить сайт компании Abbott, занимающей 11 строчку в рейтинге DSM Group [8]. Все объекты сгруппированы нами в табл. 2.

Таблица 2. Объекты исследования

№ п/п	Топ-10 российских фармацевтических компаний	Топ-10 производителей лекарственных препаратов по стоимостному объёму на Российском фармацевтическом рынке	Топ-10 фармацевтических компаний по выручке мирового рынка
	Список 1	Список 2	Список 3
1	АО «Р-Фарм»	Bayer	Roche
2	ЗАО «Биокад»	Novartis	Novartis
3	АО «Генериум»	Abbott*	ABBVIE
4	ЗАО «Канонфарма Продакшн»	Sanofi	Johnson & Johnson
5	АО «Валента Фарм»	Stada	Merck
6	АО «Фармасинтез»	Teva	Pfizer
7	ОАО «Фармстандарт-Уфавита»	Servier	Bristol Myers Squibb
8	ООО «Озон»	KRKA	Sanofi
9	АО «Вертекс»	A.Menarini	Takeda
10	ЗАО «Фармфирма «Сотекс»	Glaxosmithkline	Amgen

Примечание: * Компания Abbott занимает 11 позицию в рейтинге DSM Group (пояснения в тексте)

У фармацевтических компаний из первых двух списков нами были изучены русскоязычные версии сайтов, так как в данном исследовании рассматривалась деятельность компаний на территории РФ и их ориентация на российских партнеров и клиентов. Для фармацевтических компаний третьего списка нами изучены англоязычные версии сайтов.

Анализ материалов был проведен по основным элементам социальной ответственности: качество лекарственных средств, социальная, экономическая, экологическая, управленческая и правовая ответственности. Анализ проводился в 2020-2021 гг.

Результаты исследования

Проведенный анализ сайтов российских компаний, входящих в список 1, позволил установить наличие отдельной веб-страницы, посвященной социальной ответственности бизнеса, у 80% компаний. Лишь одна из компаний (ЗАО «Биокад») представляет данную концепцию через концепцию устойчивого развития. Сайты компаний, не имеющих отдельной веб-страницы (20%), тем не менее, содержали разрозненную информацию, являющуюся элементами концепции социальной ответственности бизнеса (развитие человеческих ресурсов (внутренняя ответственность) и заявления о качестве выпускаемой продукции).

Для удобства поиска неструктурированной информации, относящейся к социальной ответственности бизнеса, нами составлена табл. 3, демонстрирующая основные способы реализации отдельных составных частей социальной ответственности бизнеса. Компании, не имеющие отдельной веб-страницы, посвященной социальной ответственности бизнеса, содержали отдельные документы и заявления на своих сайтах.

Наиболее полная информация о социальной ответственности бизнеса представлена лишь у двух компаний (20%). Наиболее часто встречающимся элементом социальной ответственности бизнеса на изучаемых сайтах стало заявление о качестве выпускаемой продукции (100%). Лекарственные препараты как товар, имеют свои особенности и побочные эффекты, поэтому качество выпускаемой фармацевтическими компаниями продукции является не столько вопросом репутации компании, сколько вопросом здоровья и безопасности населения.

Большинство веб-страниц, посвященных социальной ответственности бизнеса, содержали справочную информацию об участии компании в социальных проектах и благотворительности (60%), что в значительной мере улучшает имидж компании в глазах внешних стейкхолдеров (заинтересованных сторон). Информация об экологической ответственности представлена у 40% компаний. Об этичности ведения бизнеса заявили лишь 30% изучаемых компаний.

Таблица 3. Элементы концепции социальной ответственности фармацевтического бизнеса и способы их реализации

Название элемента		Способ реализации
Экономическая ответственность		Отчеты о прибылях компании, ее развитии
Правовая ответственность		Официальные заявления компании о соблюдении требований нормативно-правовой документации, соблюдение прав человека и пр.
Этическая ответственность		Публикация Кодексов этики компании, заявление о противодействии коррупции и конфликту интересов
Экологическая ответственность		Публикация предложений или отчетов об экологических проектах, заявления о реализации ресурсосберегающих стратегий и пр.
Качество лекарственных препаратов		Заявление компании о соответствии стандартам GMP, подтверждение качества продукции различными наградами
Социальная ответственность	Общественная составляющая	Организация благотворительных мероприятий, проектов по благоустройству территорий, социальных проектов в поддержку тех или иных незащищенных слоев населения, реализация просветительских проектов в рамках каких-либо нозологий
	Трудовая составляющая	Заявления о предоставлении персоналу расширенного социального пакета, специальная оценка условий труда сотрудников, повышение квалификации сотрудников и пр.

Стоит отметить, что аудит юзабилити сайтов показал удобную навигацию у 75% компаний. Из них ссылка на искомую веб-страницу располагалась на титульной странице сайта (37,5%) либо во вкладке «о компании» (37,5%). В остальных случаях навигация была затруднена, что вынуждало нас пользоваться поиском по сайту. В случае с социальной ответственностью бизнеса, неудобная навигация, на наш взгляд, нерациональна, так как публикуемая информация способствует повышению имиджа компании и формированию лояльности и доверия компании.

Анализ русскоязычных сайтов фармацевтических компаний, включенных в список 2, показал, что все изучаемые компании имели отдельную вкладку на официальном сайте, посвященную социальной ответственности бизнеса. В результате анализа установлено, что большинство изученных фармацевтических компаний демонстрируют высокий уровень социальной ответственности и уделяют максимальное внимание соблюдению прав человека в области здравоохранения. Стоит отметить, что веб-страницы, посвященные социальной ответственности компаний списка 2 имели большую наполненность и отражали в той или иной степени все элементы концепции социальной ответственности. Аудит юзабилити сайтов показал неудобную навигацию некоторых сайтов компаний, затрудненный поиск необходимой информации, в некоторых случаях при стремлении изучить конкретные программы компании русскоязычный сайт перенаправлял запрос на англоязычную версию сайта и пр. Как и в случае с компаниями списка 1, большинство компаний списка 2 (90%) обращают особое внимание качеству производимой продукции, компании сообщают о своих обязательствах перед пациентами и публикуют на своих сайтах кодексы надлежащих практик в фармацевтической отрасли. Также значимым для компаний списка 2 (90%) является декларация этичности ведения бизнеса, которая реализуется путем публикации этических кодексов и кодексов поведения.

Благотворительные, социальные и просветительские проекты реализуют в разной степени 90% компаний. Социальные проекты изучаемых фармацевтических компаний в 2020-2021 г. были направлены на поддержание медицинского сообщества и повышение доступности некоторых групп лекарственных препаратов для населения России. Репрезентация экологической ответственности представлена у 70% компаний. Программы реализации внутренней корпоративной социальной ответственности были представлены у 70% компаний.

Интересно, что большинство сайтов изученных компаний содержали справочную информацию об экологических и благотворительных проектах, для более подробной информации предлагалось переходить на англоязычный сайт, что не очень удобно и создает некоторые сложности с переводом. Анализ англоязычных сайтов фармацевтических компаний, включенных в список 3, показал, что на всех проанализированных сайтах присутствовала отдельная веб-страница по социальной ответственности, 80% компаний связывают социальную ответственность с устойчивым развитием. Анализ позволил выявить все компоненты социальной ответственности бизнеса у изучаемых компаний.

Достаточно подробно представлен экологический компонент социальной ответственности мировых компаний – на всех рассмотренных сайтах присутствует информация о деятельности в сфере экологии. На сайтах представлена информация об уровне выбросов отходов в окружающую среду. Сегодня проблема климатических изменений остро стоит на повестке дня мировых компаний, поэтому фармацевтические компании с мировым именем, безусловно, находятся в авангарде защиты климата и планеты.

Информация, посвященная внутренней социальной ответственности, была представлена у 100% компаний. При сравнении информации, представленной в рамках данного компонента, у компаний из всех трех списков, обращает внимание то, что российские компании, декларируя свою ответственность перед персоналом, акцентируют внимание на проведении специальной оценки условий труда и обеспечении социальных гарантий сотрудникам. Зарубежные компании в большей степени ориентированы на интернациональность, равенство и инклюзивность. Почти все компании списка 3 имеют отдельный блок, посвященный правам человека, который условно нами отнесен к правовой ответственности.

Юзабилити англоязычных сайтов, на наш взгляд, выше. Навигация ориентирована на удобное нахождение информации. Ссылки на искомую информацию у 80% компаний находились на титульной странице. Информация, представленная в разделе социальной ответственности, более подробная, включая отчеты о проделанной работе и, в некоторых случаях, о результатах деятельности (табл. 4).

Таблица 4. Сводный анализ компонентов социальной ответственности фармацевтических компаний

Название составляющей		Список 1	Список 2	Список 3
Экономическая ответственность		0%	0%	90%
Правовая ответственность		0%	0%	70%
Этическая ответственность		30%	90%	100%
Экологическая ответственность		40%	70%	100%
Качество лекарственных препаратов		100%	90%	100%
Социальная ответственность	Общественная составляющая	60%	90%	100%
	Трудовая составляющая	60%	70%	100%

Заключение

Проведенный анализ позволил изучить основные элементы концепции социальной ответственности бизнеса фармацевтических компаний. Сравнительный анализ сайтов российских и зарубежных фармацевтических компаний выявил существенные отличия в наполнении информацией отдельных компонентов социальной ответственности бизнеса. Российские компании в меньшей степени озабочены размещением информации об устойчивом развитии и социальной ответственности бизнеса, акцентируя внимание на качестве товара, благотворительности и внутренней ответственности. Зарубежные компании больше сосредоточены на повестке экологической устойчивости, защиты прав людей (в том числе инклюзии) и доступность некоторых лекарственных препаратов. На наполнение сайта компании информацией влияют требования нормативных правовых актов, регламентирующих деятельность фармацевтических компаний в стране, мировая повестка и маркетинговые тренды.

Литература (references)

1. Братишко Ю.С. Научно-практические подходы к диагностике социальной ответственности фармацевтического бизнеса // Россия: тенденции и перспективы развития: Материалы XV Международной научной конференции. – Москва, 2015. – С.133-138. [Bratishko Yu.S. *Rossija: tendencii i perspektivy razvitija: Materialy XV Mezhdunarodnoj nauchnoj konferenci*. Russia: trends and development prospects: Materials of the XV International science conference. – Moscow, 2015. – P.133-138. (in Russian)]
2. Керина Э.Н., Керина А.Р. Социальная ответственность бизнеса: теория и практика // Проблемы социально-экономического развития Сибири. – 2017. – №1(27). – С. 16-18. [Kerina E.N., Kerina A.R.

- Problemy sotsial'no-ekonomicheskogo razvitiya Sibiri. Issues of Social. Economic Development of Siberia.* – 2017. – N1(27). – P. 16-18. (in Russian)]
3. Кузьмин А.В., Грекова Г.И. Цивилизованный инструмент оценки корпоративной социальной ответственности // Креативная экономика. – 2009. – №4. – С. 70-74. [Kuz'min A.V., Grekova G.I. *Kreativnaya ekonomika. Creative Economy.* – 2009. – N4. – P. 70-74. (in Russian)]
 4. Мореева Е.В. Социальная ответственность бизнеса как фактор устойчивого развития отечественной экономики: Автореф. дис. ... канд. эконом. наук. – М., 2008. – 28 с. [Moreeva E.V. *Sotsial'naya otvetstvennost' biznesa kak faktor ustoichivogo razvitiya otechestvennoi ekonomiki (kand. dis.).* Social responsibility of business as a factor of sustainable development of the domestic economy (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Moscow, 2008. – 28 p. (in Russian)]
 5. Попов И., Ганжур Е., Злобин А., Березанская Е. 20 лучших фармкомпаний России: первый рейтинг Forbes // Forbes. 01.09.2020. URL: <https://www.forbes.ru/biznes-photogallery/408079-20-luchshih-farmkompaniy-rossii-pervyy-reyting-forbes> [Popov I., Ganzhur E., Zlobin A., Berezanskaya E. Forbes. 01.09.2020. URL: <https://www.forbes.ru/biznes-photogallery/408079-20-luchshih-farmkompaniy-rossii-pervyy-reyting-forbes> (in Russian)]
 6. Приказ Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии №1611-ст от 29 ноября 2012 г. «Национальный стандарт РФ ГОСТ Р ИСО 26000-2012 «Руководство по социальной ответственности». URL: <https://base.garant.ru/71171864/> [*Prikaz Federal'nogo agentstva po tekhnicheskomu regulirovaniyu i metrologii N1611-st ot 29 noyabrya 2012 g. «Natsional'nyi standart RF GOST R ISO 26000-2012 «Rukovodstvo po sotsial'noi otvetstvennosti»* Order of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology N1611-st dated November 29, 2012. URL: <https://base.garant.ru/71171864/> (in Russian)]
 7. Старикова Е.А. Значение концепции устойчивого развития в деятельности транснациональных корпораций // Экономика, предпринимательство и право. – 2017. – Т.7, №2. – С.125-135. [Starikova E.A. *Ekonomika, predprinimatel'stvo i pravo.* Journal of Economics, entrepreneurship and law. – 2017. – V.7, N2. – P. 125-135. (in Russian)]
 8. Фармацевтический рынок 2020. Годовой отчет DSM Group. – М., 2020. – 125 с. URL: https://dsm.ru/docs/analytics/2020_Report_rus.pdf [Farmatsevticheskii rynek 2020. *Godovoi otchet DSM Group.* DSM Group Annual Report. – Moscow, 2020. – 125 p. URL: https://dsm.ru/docs/analytics/2020_Report_rus.pdf (in Russian)]
 9. Burke H. Who are the top 10 pharmaceutical companies in the world? // Proclinical. 06.07.2021. URL: <https://www.proclinical.com/blogs/2021-7/who-are-the-top-10-pharma-companies-in-2021>

Информация об авторах

Мезенцева Екатерина Сергеевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры организации, экономики и истории фармации ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: Ekaterina.vorozhtsova@yandex.ru

Хабибова Марта Ренатовна – студент ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: Ekaterina.vorozhtsova@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.15

3.4.3 Организация фармацевтического дела

DOI: 10.37903/vsgma.2022.4.34 EDN: ZQYQKQ

ПРОБЛЕМЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ ТОВАРОВ, ОТНОСЯЩИХСЯ К АССОРТИМЕНТНОЙ ГРУППЕ «МИНЕРАЛЬНЫЕ ВОДЫ»© Малеева Т.Л.¹, Новикова Н.В.¹, Гончарова Ю.М.²¹Пермская государственная фармацевтическая академия, Россия, 614990, Пермский край, ул. Полевая, 2²Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357532, Пятигорск, пр-кт Калинина, 11*Резюме*

Цель. Целью публикации явилось обобщение требований нормативных правовых актов, регламентирующих термин и определение «минеральные воды», их классификации, а также систематизация требований к маркировке минеральных вод.

Методика. В качестве объектов исследования использовались нормативные правовые акты, отражающие требования к обращению минеральных вод на территории Российской Федерации, а также методические рекомендации по их применению в лечении и профилактике заболеваний. В ходе исследования применялись логические методы: анализа, сравнения и группировки.

Результаты. Изучена нормативная правовая база, регулирующая обращение минеральных вод на территории Российской Федерации, включающая нормативные правовые акты национального законодательства и Евразийского Экономического Союза. Приведены классификации минеральных вод по назначению, по минерализации, по химическому составу, по применению, по степени насыщения двуокисью углерода. В результате изучения была систематизирована и обобщена информация о классификациях минеральных вод по различным признакам и требования к маркировке минеральных вод.

Заключение. Проведенное исследование выявило отсутствие единообразия терминологии для обозначения ассортиментной группы «минеральные воды». Установлено, что под термином «минеральные воды», используемым в Федеральном законе «Об обращении лекарственных средств», следует понимать «природные минеральные воды». Полученные материалы позволят специалистам аптечных организаций правильно идентифицировать минеральные воды при их закупке, проверять соответствие их маркировки и качества обязательным требованиям при приемочном контроле и последующей реализации.

Ключевые слова: природная минеральная вода, аптечные организации, классификация, маркировка пищевой продукции

PROBLEMS OF PRODUCT IDENTIFICATION – MINERAL WATERMaleeva T.L.¹, Novikova N.V.¹, Goncharova Yu.M.²¹Perm State Pharmaceutical Academy, 2, Polevaja St., 614990, Perm, Russia²Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of Volgograd State Medical University, 11, Kalinin Av., 357532, Pyatigorsk, Russia*Abstract*

Objective. The purpose of the article is to summarize the requirements of legal documents regulating the term and definition of "mineral waters", their classification, as well as to systematize the requirements for labeling mineral waters.

Methods. The objects of study were normative legal acts that reflect the requirements for the circulation of mineral waters in the territory of the Russian Federation, as well as methodological recommendations for their use in the treatment and prevention of diseases. Logical methods were used: analysis, comparison and grouping.

Results. The regulatory legal framework that regulates the circulation of mineral waters on the territory of the Russian Federation, including the regulatory documents of national legislation and the Eurasian Economic Union, has been studied. Classifications of mineral waters are given by purpose, by mineralization, by chemical composition, by application, by degree of saturation with carbon dioxide. Information on classifications of mineral waters according to various characteristics and requirements for labeling of mineral waters was systematized and generalized.

Conclusion. The study revealed a lack of uniformity of terminology for the designation of the commodity group "mineral waters". It has been established that "mineral waters" used in the Federal Law "On the Circulation of Medicines" should be understood as "natural mineral waters". The obtained materials will allow specialists of pharmacy organizations to correctly identify mineral waters during their purchase, check the compliance of their labeling and quality with mandatory requirements during acceptance control and subsequent sale.

Keywords: natural mineral water, pharmacy organizations, classification, labeling of food products

Введение

Широта ассортимента аптечных организаций ограничивается перечнем групп товаров, утвержденным федеральным законом «Об обращении лекарственных средств» [1]. В связи с этим при заказе товара и в ходе приемочного контроля специалисты аптечных организаций должны идентифицировать поступивший товар на принадлежность к ассортиментным группам, разрешенным для реализации при осуществлении фармацевтической деятельности (товары аптечного ассортимента). Другой важной задачей приемочного контроля является проверка информации о соответствии качества принимаемого товара.

Одной из групп товаров аптечного ассортимента являются минеральные воды, которые в соответствии с законодательством Российской Федерации относятся к пищевым продуктам [2]. При их закупке и последующей реализации аптечная организация должна иметь возможность подтвердить их принадлежность к товарной группе «минеральные воды», а также соответствие требованиям к их обращению.

Цель – обобщение требований нормативных правовых актов, регламентирующих термин и определение «минеральные воды», их классификации, а также систематизация требований к маркировке минеральных вод.

Методика

Для реализации поставленной цели были изучены нормативные правовые акты и технические условия Российской Федерации, Технические Регламенты Таможенного союза, устанавливающие требования к обращению минеральных вод, а также международные стандарты на пищевые продукты. В качестве методов, обеспечивших проведение данного исследования, использовались методы анализа, сравнения и группировки.

Результаты исследования и их обсуждение

Изучение нормативной правовой базы показало, что обращение минеральных вод на территории Российской Федерации регламентируются различными нормативными правовыми документами не только национального законодательства, но и Евразийского Экономического Союза (ЕАЭС) [1-9]. В результате сравнительного анализа положений этих документов выявлено отсутствие единого термина для обозначения ассортиментной группы «минеральные воды», а также единого определения данного термина (рис. 1). Проведенный анализ показал, что в российском законодательстве определение термина «минеральные воды» отсутствует. В Федеральном законе «О качестве и безопасности пищевых продуктов» так же, как и в Техническом регламенте Таможенного союза (ТС) «О безопасности пищевых продуктов» минеральные воды упоминаются как один из видов пищевой продукции [2, 8].

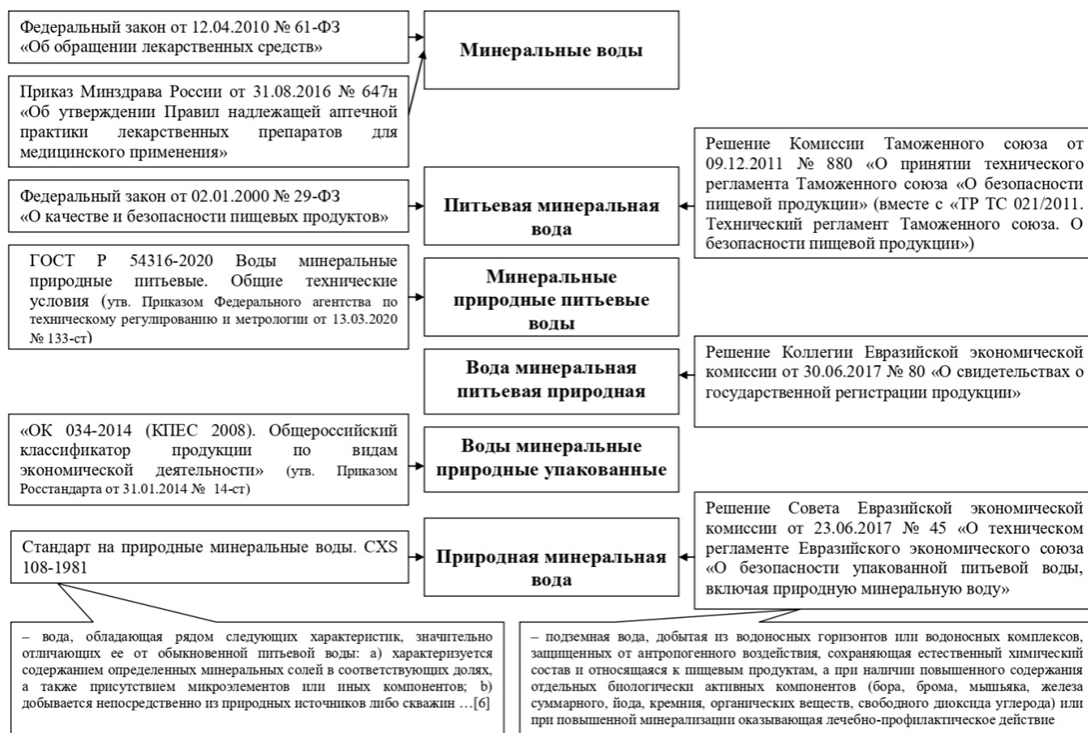


Рис. 1. Регламентация терминологии минеральных вод в нормативных правовых актах и технических условиях РФ, технических регламентах Таможенного союза

Более подробное толкование термина «природная минеральная вода» приводится в действующем на территории Российской Федерации Техническом регламенте ЕАЭС «О безопасности упакованной питьевой воды, включая природную минеральную воду», а также в Международном стандарте на природные минеральные воды. В соответствии с первым из них понятие «природная минеральная вода» определяется как подземная вода, добытая из водоносных горизонтов или водоносных комплексов, защищенных от антропогенного воздействия, сохраняющая естественный химический состав и относящаяся к пищевым продуктам, а при наличии повышенного содержания отдельных биологически активных компонентов (бора, брома, мышьяка, железа суммарного, йода, кремния, органических веществ, свободной двуокиси углерода) или повышенной минерализации и оказывающая лечебно-профилактическое действие [9].

В свою очередь согласно Международному Стандарту природная минеральная вода отличается от обыкновенной питьевой воды рядом характеристик, а именно: такая вода содержит определенные минеральные соли в соответствующих долях, а также микроэлементы или иные компоненты; добывается непосредственно из природных источников либо скважин, вскрывающих подземные водоносные пласты, в установленных зонах санитарной охраны, в пределах которых предпринимаются все возможные меры предосторожности для того, чтобы избежать любого загрязнения или иного внешнего воздействия на ее химические и физические свойства; имеет постоянный состав и температуру в пределах колебаний естественного гидродинамического режима; добывается в условиях, гарантирующих сохранение исходного химического и микробиологического состава; фасуется на минимальном удалении от источника с соблюдением особых санитарно-гигиенических мер предосторожности; не подвергается никакой обработке, кроме той, что допускается настоящим стандартом [6].

Как видно из приведенных определений общими характеристиками природной минеральной воды являются природные источники её получения, защищённые от возможных загрязнений; особый химический состав, определяющий её применение в качестве пищевого продукта или лечебно-профилактического средства.

Следует отметить, что в Техническом регламенте ЕАЭС «О безопасности упакованной питьевой воды, ...» термин «природная минеральная вода» обособлен от других видов питьевой воды, таких как искусственно минерализованная питьевая вода, купажированная питьевая вода, обработанная

питьевая вода, природная питьевая вода, питьевая вода для детского питания. При этом уточняется, что к природным минеральным водам не относятся смеси неприродного происхождения, в том числе искусственно минерализованная питьевая вода (вода с общей минерализацией до 2 г/дм³, полученная на основе природной минеральной или природной питьевой воды с добавлением минеральных солей или полученная при восстановлении минеральной соли природной минеральной воды с использованием питьевой воды), а также купажированная питьевая вода (вода с общей минерализацией не более 2 г/дм³, не относящаяся к природной минеральной воде и к природной питьевой воде, изготовленная путем смешивания природной минеральной и природной питьевой воды или путем смешивания только природной минеральной воды) [9].

Таким образом, результаты проведенного анализа документов показали, что термин «минеральные воды» применяется только в отношении природных минеральных вод, следовательно, иные виды питьевой воды, в том числе купажированная и искусственно минерализованная питьевая вода, не могут быть включены в ассортимент аптечной организации. На следующем этапе объектом нашего исследования явились только природные минеральные воды (далее минеральные воды).

Изучение имеющихся нормативных правовых актов показало значительное разнообразие предлагаемых ими классификаций минеральных вод [4, 6, 7, 9, 10]. На основе анализа данных нами проведена систематизация классификаций минеральных вод в соответствии с критериями, имеющими, на наш взгляд, практическое значение для медицинских специалистов при назначении минеральной воды пациенту, а также для фармацевтических работников при формировании оптимального ассортимента и оказании фармацевтической помощи покупателям при выборе и отпуске минеральной воды из аптечных организаций (рис. 2).

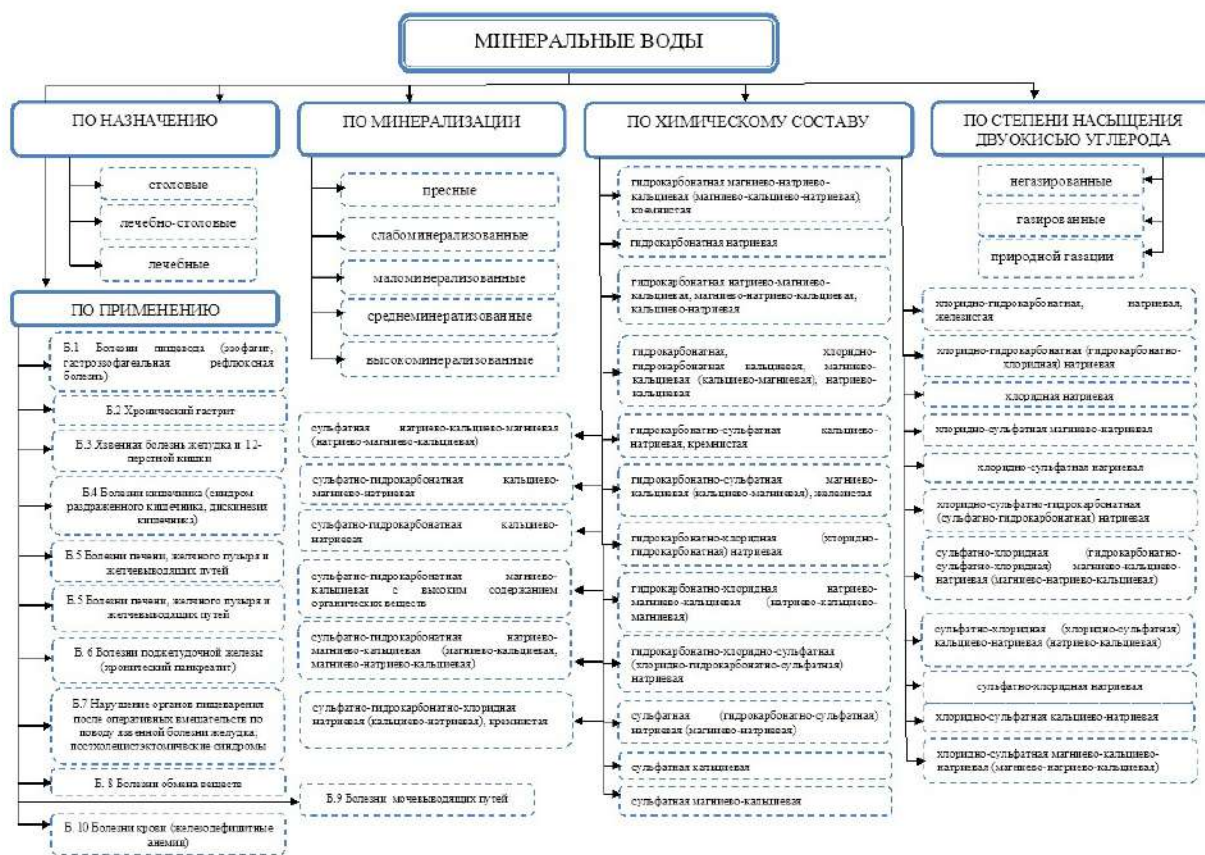


Рис. 2. Классификации минеральных вод по различным признакам

Как видно из рис. 2, минеральные воды классифицируются в зависимости от следующих признаков: по назначению, по минерализации, по химическому составу, по применению, по степени насыщения двуокисью углерода.

В ряде нормативных документов по назначению минеральные воды делятся на лечебные, лечебно-столовые и столовые [4, 7, 9]. В свою очередь, лечебно-столовые и лечебные минеральные воды классифицируются по применению в соответствии с Перечнем медицинских показаний по применению (внутреннему) минеральной воды, который приведен в ГОСТ Р 54316-2020 «Воды минеральные природные питьевые. Общие технические условия» [4]. Так, например, выделены минеральные воды, применяемые при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (эзофагит, хронический гастрит и др.), мочевыводящих путей (хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, хронический цистит, уретрит), крови (железодефицитные анемии), заболеваниях обмена веществ (сахарный диабет, ожирение, нарушение солевого и липидного обмена) [4].

В зависимости от значения показателя «общая минерализация» (сумма массовых концентраций анионов, катионов и недиссоциированных в воде молекул неорганических веществ) минеральные воды делятся на пять видов: пресные (до 1 г/дм³ включительно), слабоминерализованные (свыше 1 до 2 г/дм³ включительно), маломинерализованные (свыше 2 до 5 г/дм³ включительно), среднеминерализованные (свыше 5 до 10 г/дм³ включительно) и высокоминерализованные (свыше 10 до 15 г/дм³ включительно) [4].

Критерий минерализации используется и при классификации минеральных вод по применению. Так, например, к лечебным природным минеральным водам относятся высокоминерализованные воды, к лечебно-столовым – слабо-, мало- и среднеминерализованные, а к столовым – пресные воды [9]. Наиболее многочисленной является классификация минеральных вод по химическому составу и наличию биологически активных компонентов. Исходя из основного ионного состава, лечебные и лечебно-столовые минеральные воды подразделяются на 39 групп, столовые – на 16 групп. Например, выделяют гидрокарбонатные натриевые, хлоридные натриевые, сульфатно-хлоридные натриевые и другие минеральные воды [4]. По степени насыщения двуокисью углерода минеральные воды делятся на негазированные, газированные и воды природной газации, содержащие нативную двуокись углерода [4].

На наш взгляд, основной классификацией минеральных вод является их деление на лечебную, лечебно-столовую и столовую, поскольку в зависимости от этого регулируется их обращение. Так, например, в соответствии с техническим регламентом ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» лечебно-столовые и лечебные природные минеральные воды относятся к специализированной пищевой продукции и подлежат государственной регистрации. Сведения об их государственной регистрации вносятся в Единый реестр специализированной пищевой продукции, который является составной частью Единого реестра зарегистрированной пищевой продукции [7]. Кроме того, в настоящее время официальным источником информации о зарегистрированных минеральных водах является Единый реестр свидетельств о государственной регистрации, который дает возможность получить информацию о номере свидетельства, его статусе (подписан и действует, аннулирован/отозван), дате оформления, наименовании продукции, области применения, нормативной документации, протоколах исследований, условиях хранения, информации, наносимой на этикетку, гигиенических характеристиках, изготовителе и получателе (наименование, страна, юридический адрес). Наличие официальной информации о государственной регистрации лечебно-столовой или лечебной природной минеральной воды подтверждает соответствие её качества требованиям, установленным техническими регламентами ТС [7, 9]. Кроме того, согласно ГОСТ наличие у лечебно-столовых и лечебных природных минеральных вод лечебно-профилактических свойств, показаний и ограничений по применению, сведений о месте их добычи, минерализации и основном ионном составе подтверждается бальнеологическим заключением, информация о котором приводится в Едином реестре свидетельств о государственной регистрации в разделе «Протоколы исследований» [4].

В свою очередь отнесение природных минеральных вод к столовым подтверждается экспертным заключением – документ, содержащий сведения о месте добычи воды, минерализации и основном ионном составе [4]. До 15 февраля 2015 г. природная столовая минеральная вода подлежала государственной регистрации так же, как и лечебные и лечебно-столовые воды. В настоящее время оценка (подтверждение) соответствия расфасованной в емкости природной столовой минеральной воды установленным требованиям проводится в форме декларирования соответствия продукции [7]. Данные о декларациях соответствия минеральных вод требованиям технических регламентов ТС вносятся в национальные части Единого реестра выданных сертификатов соответствия и зарегистрированных деклараций о соответствии [11]. В данном реестре содержится информация о статусе декларации, номере и дате регистрации, дате окончания действия, заявителе, изготовителе, общем наименовании продукции, статусе испытаний. Декларирование соответствия пищевой продукции (в том числе бутилированной питьевой воды) требованиям Технического регламента «О безопасности пищевой продукции» и других технических регламентов ТС, действие которых на нее распространяется, осуществляется путем принятия

декларации о соответствии по выбору заявителя на основании собственных доказательств или доказательств, полученных с участием третьей Стороны. При этом доказательственные материалы по выбору заявителя могут включать документы, послужившие основанием для подтверждения соответствия декларируемой пищевой продукции требованиям соответствующих технических регламентов ТС, в том числе протоколы исследований (испытаний), проведенных ранее в целях государственной регистрации расфасованной в емкости питьевой воды [7].

Для обеспечения соблюдения требований к обращению товаров аптечного ассортимента важную роль играет идентификация товара на принадлежность его к той или иной группе товара. Маркировка, наносимая на упаковку производителем, является актуальным источником информации о произведенной продукции, как для потребителей, так и для субъектов обращения данной продукции. Требования к маркировке минеральных вод установлены Решением Комиссии ТС от 09.12.2011 №881 «О принятии технического регламента таможенного союза «Пищевая продукция в части ее маркировки», а также Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 23.06.2017 №45 «О техническом регламенте ЕАЭС «О безопасности упакованной питьевой воды, включая природную минеральную воду» (табл. 1) [9, 12].

Как видно из таблицы, маркировка минеральной воды должна соответствовать требованиям, установленным для упакованной пищевой продукции, и дополнительно требованиям к упакованной питьевой воде. Так, маркировка минеральной воды в части «наименование пищевой продукции» включает обозначение ее принадлежности к лечебной, лечебно-столовой или столовой; в части «состав пищевой продукции» – сведения об общей минерализации, назначении, об элементах химического состава с указанием предельных значений их количества, о степени насыщения двуокисью углерода и др.; в части «наименование и местонахождение изготовителя» – номер скважины с указанием месторождения или наименование источника; в части «рекомендации и ограничения по использованию» – показания по лечебно-профилактическому применению и ограничения по применению лечебной и лечебно-столовой природной минеральной воды и др. Отметим, что в соответствии с ГОСТ Р 54316-2020 в маркировке лечебных и лечебно-столовых минеральных вод должно быть указано их применение при соответствующих заболеваниях только вне фазы обострения [4]. Необходимо отметить, что обращение пищевых продуктов, не имеющих соответствующей маркировки, запрещено [2].

С целью предупреждения попадания в розничную торговлю фальсифицированной пищевой продукции с 1 декабря 2021 г. для природной минеральной воды введена обязательная маркировка. Это означает, что каждая бутылка минеральной воды должна иметь уникальный код, с помощью которого можно будет проследить весь ее путь от производства до розничной продажи или списания.

Заключение

Проведен сравнительный анализ нормативных правовых актов, регламентирующих термин «минеральные воды», их классификации, требования к маркировке данной продукции. Установлено, что к ассортиментной группе «минеральные воды», которые, в соответствии с требованиями Федерального закона «Об обращении лекарственных средств», могут быть реализованы через аптечные организации, относятся только природные минеральные воды, что необходимо учитывать при выборе поставщиков и закупке товара. Для удовлетворения потребностей пациентов с разными заболеваниями при формировании ассортимента минеральных вод следует принимать во внимание их отличительные свойства в соответствии с изученными нами классификациями.

В ходе проведения приемочного контроля поступающих в аптечную организацию минеральных вод необходимо оценивать их маркировку на соответствие установленным к ним требованиям. Обобщенные нами требования к маркировке минеральных вод позволят оптимизировать данную трудовую функцию фармацевтических специалистов. Полученные результаты исследования могут быть положены в основу стандартных операционных процедур на процессы закупки, приемки и консультирования пациентов, что позволит обеспечить качество минеральных вод, реализуемых аптечными организациями, а также другими субъектами обращения данной продукции.

Таблица 1. Сведения, которые указываются в маркировке минеральных вод

Решение Комиссии ТС от 09.12.2011 №881 «О принятии технического регламента ТС «Пищевая продукция в части ее маркировки»	Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 23.06.2017 №45 «О техническом регламенте Евразийского экономического союза «О безопасности упакованной питьевой воды, включая природную минеральную воду»
Сведения упакованной пищевой продукции	Сведения упакованной питьевой воды, включая природную минеральную воду
Наименование пищевой продукции	- «вода минеральная природная столовая питьевая» - «вода минеральная природная лечебно-столовая питьевая» - «вода минеральная природная лечебная питьевая»
	Придуманное название природной минеральной воды может содержать современное/историческое, официальное/ неофициальное, полное/сокращенное наименование городского или сельского поселения, местности или другого географического объекта ¹
Состав пищевой продукции	- общая минерализация (в г/л или г/дм ³); - назначение («столовая», «лечебно-столовая», «лечебная»); - слова «основной состав:» (далее указываются элементы химического состава и биологически активные компоненты (при их наличии) и предельные (минимальные и максимальные) значения их количества (в мг/л или мг/дм ³); - надпись: «Содержит фторид» ² и надпись: «Не рекомендуется для систематического потребления детьми дошкольного возраста» ³ ; - «газированная», «негазированная», «природной газации» («с газом из источника»); - для природной минеральной воды природной газации указывается количество диоксида углерода в соответствии с его природным уровнем в пределах естественных колебаний и с учетом технологических допусков; - допускается указывать элементы химического состава обозначением в виде символа (например: натрий - Na)
Условия хранения пищевой продукции, установленные изготовителем. Для пищевой продукции, качество и безопасность которой изменяется после вскрытия упаковки - указывают также условия хранения после вскрытия упаковки	Условия хранения и срок годности после вскрытия - для природной минеральной воды в потребительской упаковке объемом 5 л и более
Наименование и место нахождения изготовителя, наименование и место нахождения импортера	Номер(а) скважины с указанием месторождения либо участка месторождения или наименование источника (родника, ключа и др.) и его местоположение. Допускается использовать слова, характеризующие происхождение воды из природных источников (например, «из источника» и др.) ⁴
Рекомендации и (или) ограничения по использованию, в том числе приготовлению пищевой продукции в случае, если ее использование без данных рекомендаций или ограничений затруднено, либо может причинить вред здоровью потребителей, их имуществу, привести к снижению или утрате вкусовых свойств пищевой продукции	Показания по лечебно-профилактическому применению и ограничения по применению лечебной и лечебно-столовой природной минеральной воды ⁵
	Допускается дополнительно указывать надписи: «Может оказывать расслабляющее действие на желудочно-кишечный тракт» и «Может оказывать мочегонное действие» в соответствии с выданным уполномоченной организацией государства-члена документом, подтверждающим наличие у этой воды лечебно-профилактических свойств
Количество пищевой продукции	-
Дата изготовления пищевой продукции	-
Срок годности пищевой продукции	-
Показатели пищевой ценности пищевой продукции с учетом положений ч. 4.9 ТР ТС. Пищевая ценность природной минеральной воды может не указываться, если иное не установлено техническими регламентами	не установлено
Сведения о наличии в пищевой продукции компонентов, полученных с применением генно-модифицированных организмов	-
Единый знак обращения продукции на рынке государств-членов ТС	

Примечание: 1 – природные условия которых исключительно или главным образом определяют свойства природной минеральной воды (месторождения природной минеральной воды, участка месторождения, источника или скважины и другого элемента месторождения, иного географического объекта в границах месторождения), при условии, что такая вода добывается в пределах такого географического объекта; 2 – при содержании фторида в питьевой природной минеральной воде более 1 мг/дм³; 3 – при содержании фторида в питьевой природной минеральной воде более 1,5 мг/дм³, за исключением кальциевых вод (с содержанием кальция (Ca²⁺) более 10 мг/дм³); 4 – только при условии, что данная вода имеет соответствующее происхождение и упаковывается либо без обработки, либо для ее обработки используются только способы, которые не изменяют в составе такой воды содержание и соотношение катионов (кальция, магния, натрия и калия), анионов (гидрокарбонатов, сульфатов, хлоридов), биологически активных компонентов, и способы, указанные в п. 27 настоящего технического регламента; 5 – указываются в соответствии с выданным уполномоченной организацией государства-члена документом, подтверждающим наличие у природной минеральной воды лечебно-профилактических свойств

Литература (references)

1. Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». [Federal'nyj zakon ot 12.04.2010 № 61-FZ «Ob obrashchenii lekarstvennyh sredstv» (in Russian)]
2. Федеральный закон от 02.01.2000 № 29-ФЗ «О качестве и безопасности пищевых продуктов». [Federal'nyj zakon ot 02.01.2000 № 29-FZ «O kachestve i bezopasnosti pishchevyh produktov» (in Russian)].
3. Приказ Минздрава России от 31.08.2016 № 647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения». [Prikaz Minzdrava Rossii ot 31.08.2016 № 647n «Ob utverzhdenii Pravil nadlezhashchej aptechnoj praktiki lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya» (in Russian)]
4. ГОСТ Р 54316-2020 Воды минеральные природные питьевые. Общие технические условия (утв. Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 13.03.2020 № 133-ст).[GOST R 54316-2020 Vody mineral'nye prirodnye pit'evye. Obshchie tekhnicheskie usloviya (utv. Prikazom Federal'nogo agentstva po tekhnicheskomu regulirovaniyu i metrologii ot 13.03.2020 № 133-st) (in Russian)]
5. «ОК 034-2014 (КПЕС 2008). Общероссийский классификатор продукции по видам экономической деятельности» (утв. Приказом Росстандарта от 31.01.2014 № 14-ст).[«OK 034-2014 (KPES 2008). Obshcherossijskij klassifikator produkcii po vidam ekonomicheskoy deyatel'nosti» (utv. Prikazom Rosstandarta ot 31.01.2014 № 14-st) (in Russian)]
6. Стандарт на природные минеральные воды. CXS 108-1981. [Standart na prirodnye mineral'nye vody. CXS 108-1981 (in Russian)]
7. Решение Комиссии Таможенного союза от 09.12.2011 № 880 «О принятии технического регламента Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции» (вместе с «ТР ТС 021/2011. Технический регламент Таможенного союза. О безопасности пищевой продукции»).[Reshenie Komissii Tamozhennogo soyuza ot 09.12.2011 № 880 «O prinyatii tekhnicheskogo reglamenta Tamozhennogo soyuza «O bezopasnosti pishchevoj produkcii» (vmeste s «TR TS 021/2011. Tekhnicheskij reglament Tamozhennogo soyuza. O bezopasnosti pishchevoj produkcii») (in Russian)]
8. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 30.06.2017 № 80 «О свидетельствах о государственной регистрации продукции» (вместе с «Правилами оформления свидетельства о государственной регистрации продукции», «Порядком формирования и ведения единого реестра свидетельств о государственной регистрации продукции»).[Reshenie Kollegii Evrazijskoj ekonomicheskoy komissii ot 30.06.2017 № 80 «O svidetel'stvah o gosudarstvennoj registracii produkcii» (vmeste s «Pravilami oformleniya svidetel'stva o gosudarstvennoj registracii produkcii», «Poryadkom formirovaniya i vedeniya edinogo reestra svidetel'stv o gosudarstvennoj registracii produkcii») (in Russian)]
9. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 23.06.2017 № 45 «О техническом регламенте Евразийского экономического союза «О безопасности упакованной питьевой воды, включая природную минеральную воду».[Reshenie Soveta Evrazijskoj ekonomicheskoy komissii ot 23.06.2017 № 45 «O tekhnicheskome reglamente Evrazijskogo ekonomicheskogo soyuza «O bezopasnosti upakovannoj pit'evoy vody, vklyuchaya prirodnuyu mineral'nuyu vodu» (in Russian)]
10. Питьевые минеральные воды в лечении и реабилитации: Методические рекомендации/ – М., 2020. – 32 с. URL:<https://niioz.ru/upload/iblock/1f2/1f284200eb62e7980a0c3aaaad29a380.pdf> [Pit'evye mineral'nye vody v lechenii i reabilitacii: Metodicheskie rekomendacii / – М., 2020. – 32 с. URL:<https://niioz.ru/upload/iblock/1f2/1f284200eb62e7980a0c3aaaad29a380.pdf> (in Russian)]
11. Решение Комиссии Таможенного союза от 18.06.2010 № 319 «О техническом регулировании в таможенном союзе» (вместе с «Положением о порядке включения органов по сертификации и испытательных лабораторий (центров) в Единый реестр органов по сертификации и испытательных лабораторий (центров) таможенного союза, а также его формирования и ведения», «Положением о формировании и ведении Единого реестра выданных сертификатов соответствия и зарегистрированных деклараций о соответствии»).[Reshenie Komissii Tamozhennogo soyuza ot 18.06.2010 № 319 «O tekhnicheskome regulirovanii v tamozhennom soyuze» (vmeste s «Polozheniem o poryadke vklyucheniya organov po sertifikacii i ispytatel'nyh laboratorij (centrov) v Edinyj reestr organov po sertifikacii i ispytatel'nyh laboratorij (centrov) tamozhennogo soyuza, a takzhe ego formirovaniya i vedeniya», «Polozheniem o formirovanii i vedenii Edinogo reestra vydannyh sertifikatov sootvetstviya i zaregistririrovannyh deklaracij o sootvetstvii») (in Russian)]
12. Решение Комиссии Таможенного союза от 09.12.2011 №881 «О принятии технического регламента Таможенного союза «Пищевая продукция в части ее маркировки» (вместе с «ТР ТС 022/2011. Технический регламент Таможенного союза. Пищевая продукция в части ее маркировки»).[Reshenie Komissii Tamozhennogo soyuza ot 09.12.2011 № 881 «O prinyatii tekhnicheskogo reglamenta Tamozhennogo soyuza «Pishhevaya produkciya v chaste ee markirovki» (vmeste s «TR TS 022/2011. Tekhnicheskij reglament Tamozhennogo soyuza. Pishhevaya produkciya v chaste ee markirovki») (in Russian)]

Информация об авторах

Малеева Татьяна Леонидовна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры организации, экономики и истории фармации ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: tl.maleeva@gmail.com

Новикова Наталья Валентиновна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры организации, экономики и истории фармации ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: nv52@mail.ru

Гончарова Юлия Михайловна, старший преподаватель кафедры фармации ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: immobulus@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

НЕКРОЛОГ

DOI: 10.37903/vsgma.2022.4.35 EDN: ZTGJTA

22 декабря 2022 года на 81-м году ушел из жизни Милягин Виктор Артемьевич заведующий кафедрой терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики факультета дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, отличник здравоохранения, почетный кардиолог России.



Милягин Виктор Артемьевич (1942-2022)

Милягин Виктор Артемьевич – талантливый руководитель, высококвалифицированный специалист в области здравоохранения и высшего образования, опытный педагог и известный ученый, внесший огромный вклад в развитие здравоохранения России и в дело подготовки высококвалифицированных медицинских специалистов.

После окончания (с отличием) в 1966 г. лечебного факультета Смоленского государственного медицинского института Виктор Артемьевич прошел путь от ординатора до заведующего кафедрой терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики факультета дополнительного профессионального образования.

Он воспитал целую плеяду врачей и ученых по терапии, функциональной и ультразвуковой диагностике, кардиологии, работающих сегодня в России, ближнем и дальнем зарубежье.

Огромное внимание уделял Милягин В.А. подготовке научно-педагогических кадров, был консультантом 6 докторских диссертаций и научным руководителем 31 кандидатской диссертации.

Свою педагогическую деятельность Виктор Артемьевич активно сочетал с научной работой. Являлся автором 350 научных работ. Много лет занимался вопросами заболеваний печени. Внедрял новые методы диагностики портальной гипертензии, через печеночное измерение портального давления, пункционную биопсию печени. Разработал новое направление гепатологии – медикаментозной коррекции портальной гипертензии, использование бета-

адреноблокаторов и других лекарственных препаратов для лечения портальной гипертензии, что является актуальным и в настоящее время. Под его руководством кафедра терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики факультета дополнительного профессионального образования принимала активное участие в российских и международных многоцентровых исследованиях.

В течение многих лет профессор Милягин В.А. был главным внештатным кардиологом Смоленской области. Он являлся членом правления Российского общества кардиологов. Под его руководством была реализована программа Всемирного банка реконструкции и развития по изучению распространенности факторов риска на территории Смоленской области, разработана и реализована программа по борьбе с артериальной гипертензией в Смоленской области, которая привела к снижению смертности населения от этой патологии.

Более 15 лет был председателем диссертационного совета. В последние годы Виктор Артемьевич внедрил новые методы исследования артериальных сосудов, в т.ч. определение жесткости магистральных сосудов, измерения центрального давления, роли аугментации в физиологии и патологии кровообращения.

Милягин В.А. награжден медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением», памятной медалью Тахокского университета, памятной медалью научного общества терапевтов России и др.

Светлая память о Милягине В.А. навсегда останется в сердцах его родных, коллег, друзей и учеников на долгие годы.

Коллектив Смоленского государственного медицинского университета, кафедры терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики факультета дополнительного профессионального образования, обучающиеся глубоко скорбят по поводу смерти Милягина В.А. и выражают искренние соболезнования его родным и близким.