

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 22, №1

2023



**ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
2023, Т.22, №1**

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

Учредитель

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

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

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

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

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

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

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

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

Адрес редакции и издателя

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

16+

Дата выхода 03.04.2023 г.
Формат 60×84/8. Гарнитура «Times»
Тираж 900 экз.

Цена свободная (отпускается по подписке)

Отпечатано:

в ООО «СГТ»
214000, г. Смоленск, ул. Маршала Жукова, 16
Тел.: (4812) 38-28-65, (4812) 38-14-53

Главный редактор

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

Административная группа:

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

Редакционная коллегия:

А.В. Авчинников, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); И.И. Балаболкин, чл.-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); Р.С. Богачёв, докт. мед. наук, проф. (РФ, Калининград); А.В. Борсуков, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); И. Вавер, докт. фармац. наук, проф. (Польша, Варшава); В.А. Глотов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); В.В. Давыдов, докт. мед. наук, проф. (Украина, Харьков); А.И. Данилов, канд. мед. наук, доц. (РФ, Смоленск); С.Н. Дехнич, канд. мед. наук, доц. (РФ, Смоленск); 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); Ю.И. Ломаченко, докт. мед. наук, доц. (РФ, Смоленск); Б.Ш. Миначов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Уфа); А.М. Миронов, докт. мед. наук, проф. (Италия, Милан); Д.В. Нарезкин, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); В.Е. Новиков, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); В.М. Остапенко, докт. мед. наук, доц. (РФ, Санкт-Петербург); А.А. 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. Покусаева, докт. мед. наук, доц. (РФ, Смоленск); 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); В.Н. Трезубов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Санкт-Петербург); Т. Ульрих, докт. мед. наук, проф. (Германия, Берлин); Г. Хан, докт. мед. наук, проф. (Германия, Берлин); П.Д. Шабанов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Санкт-Петербург); А.Т. Щастный, докт. мед. наук, доц. (Республика Витебск); А. Ювко, докт. хим. наук, проф. (Польша, Седлице)

Редакторы

М.А. Евсеева, В.Ю. Кирсанова

Отв. за on-line версию

И.М. Лединников

СОДЕРЖАНИЕ

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Разводовский Ю.Е., Шуриберко А.В., Переверзев В.А. 5
Конкордантность содержания фосфатидилэтанола в крови и самоотчетов потребления алкоголя
- Леонов С.Д., Панченков Д.Н., Родин А.В., Карасев А.С., Сорокина А.А. 12
Оценка динамики печеночно-селезеночного индекса после обширной резекции печени в условиях предварительной васкулярной эксклюзии в эксперименте
- Дмитриев И.В., Игнатова Н.Б., Буньков К.В., Киреева О.К., Фролова И.В., Алексеев В.Ф. 18
Коронавирусная инфекция у больных с бронхиальной астмой
- Сабирова Э.Р., Низамов Р.Х., Бuryкин И.М., Хафизьянова Р.Х. 25
Исследование показателей фармакотерапии у инвалидов, страдающих заболеваниями сердца, на фоне проводимой реабилитации
- Артыух Т.В., Шейбак В.М., Островская О.Б. 34
Изменение чувствительности грамположительных микроорганизмов к доксициклину в присутствии цинка аспартата и триптофана

ОБЗОРЫ

- Хохлов П.П., Байрамов А.А., Блаженко А.А., Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Казаков С.В., Шабанов П.Д. 42
Пептидные сигнальные системы костистых рыб как новая молекулярная модель для экспериментальной нейрофармакологии
- Степанькова Е.А., Сухорукова А.О. 53
Современные представления о терапии инфекций мочевых путей во время беременности

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Голованова Е.Д., Ерохина А.С. 58
Сложная проблема лечения пациентов с гериатрическими синдромами и высоким кардиоваскулярным риском
- Струтынская А.Д., Карнаушкина М.А., Тюрин И.Е., Дворецкий Л.И., Дядина Ю.А. 66
Значение клинкорентгенологических показателей для прогнозирования краткосрочных исходов и прогрессирования COVID-19
- Смирнова О.В., Кулумаева К.А. 76
Особенности персонифицированной терапии хронического лимфолейкоза в республике Хакасия
- Царёва В.М., Сундукова К.А., Осипова М.С., Царёв С.А., Евсеев А.В. 85
Оценка показателей электрической нестабильности миокарда у женщин с артериальной гипертензией и нарушениями дыхания во сне
- Жукова Н.А., Жуков Г.В. 92
Эффективность использования модулятора сердечной сократимости у пациента с низкой фракцией выброса и фибрилляцией предсердий
- Алимова И.Л., Демьяненко А.Н., Ибатулин А.Г., Донцова А.А. 102
Клинический случай персистирующей гипогликемии у новорожденного ребенка
- Жилина Е.А., Соколовская В.В., Смолянкин Н.Н. 109
Эффективность и безопасность иммуномодулирующих препаратов в комплексной терапии орви с осложненным течением у детей
- Быков Ю.В., Батурин В.А., Воробьева А. П., Варгянц А.А. 115
Показатели оксидативного стресса при

CONTENTS

MEDICO-BIOLOGICAL SCIENCES

ORIGINAL ARTICLES

- Razvodovsky Yu.E., Schuriberco A.V., Pereverzev V.A. 5
Concordance between blood phosphatidylethanol and self-reported alcohol consumption
- Leonov S.D., Panchenkov D.N., Rodin A.V., Karasev A.S., Sorokina A.A. 12
Evaluation of the dynamics of the hepatosplenic index after extended liver resection in the cases of preliminary vascular exclusion in the experiment
- Dmitriev I.V., Ignatova N.B., Bunkov K.V., Kireeva O.K., Frolova I.V., Alekseev V.F. 18
Coronavirus infection in patients with bronchial asthma
- Sabirova E.R., Nizamov R. Kh., Burykin I.M., Khafizianova R.K. 25
Study of pharmacotherapy indicators in disabled people suffering from cardiovascular diseases against the background of ongoing rehabilitation
- Artyukh T.V., Sheibak V.M., Ostrovskaya O.B. 34
Changing the sensitivity of gram-positive microorganisms to doxycycline in the presence of zinc aspartate and tryptophan

REVIEWS

- Khokhlov P.P., Bairamov A.A., Brazhenko A.A., Bychkov E.R., Lebedev A.A., Kazakov S.V., Shabanov P.D. 42
Peptide signaling systems in teleost fish are new molecular models for experimental neuropharmacology
- Stepankova E.A., Suhorukova A.O. 53
Modern views on therapy of urinary tract infections during pregnancy

CLINICAL MEDICINE

ORIGINAL ARTICLES

- Golovanova E.D., Erokhina A.S. 58
Challenging issue of treating patients with geriatric syndromes and high cardiovascular risk
- Strutynskaya A.D., Karnaukhina M.A., Tyurin I.E., Dvoretzkyi L.I., Dyadina Yu.A. 66
Meaning of clinical and radiographic markers for predicting short-term outcomes and progression of COVID-19
- Smirnova O.V., Kulumaeva K.A. 76
Features of personalized therapy for chronic lymphocytic leukemia in the republic of Khakassia
- Tsareva V.M., Sundukova K.A., Osipova M.S., Tsarev S.A., Evseev A.V. 85
Assessment of myocardial electrical instability indices in women with arterial hypertension and sleep breathing disorders
- Zhukova N.A., Zhukov G.V. 92
Efficacy of cardiac contractility modulator in patient with reduced ejection fraction and atrial fibrillation
- Alimova I.L., Demyanenko A.N., Ibatulin A.G., Dontsova A.A. 102
Clinical case of persistent hypoglycemia in a newborn child
- Zhilina E.A., Sokolovskaya V.V., Smolyankin N.N. 109
Efficacy and safety of immunomodulatory drugs in the complex therapy of acute respiratory viral infections with complicated course in children
- Bykov Yu.V., Baturin V.A., Vorobieva A.P., Vartanyan A.A. 115
Markers of oxidative stress in diabetic ketoacidosis in

диабетическом кетоацидозе у детей и подростков

Саидов М.С. Использование модифицированного трохлоидного шва при аугментационной маммопластике

Ивлиев Д.С., Овсянкин А.В., Балаев П.И., Люлин С.В., Бурцев А.В. Хирургическое лечение метастатических поражений позвоночника с применением трёхмерной эндоскопической визуализации

Красова А.И., Телеш А.А., Морозова Т.Г. Бесконтрастная ASL-перфузия у пациентов с хронической болезнью почек переменной этиологии: пилотные результаты

Леднева В.С., Ульянова Л.В., Леднев С.А., Разуваева Ю.Ю., Юрова И.Ю. Компьютерная томография как современный метод ранней диагностики и контроля эффективности терапии

ОБЗОРЫ

Кузьмин Е.В., Козырев О.А. Нарушения сердечного ритма при постковидном синдроме

Варфоломеев Д.И. Современные способы лечения нестабильности бедренного компонента эндопротеза тазобедренного сустава

Семенов Д.В., Орлова Р.В., Широкопад В.И., Кострицкий С.В. Эволюция системной терапии первой линии метастатического почечно-клеточного рака

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Дьякова Н.А. Изучение накопления естественных и искусственных радионуклидов лекарственным растительным сырьем на примере травы пустырника пятилопастного

Шереметьева А.С., Каретникова А.Ю., Матвиенко У.А., Дурнова Н.А. Оценка безопасности извлечений из травы тимьяна маршалла и тимьяна ползучего при анализе общетоксического действия

Ханина М.А., Лежнина М.Г., Подолina Е.А., Зинин Д.С., Кузнецова Ю.А., Родин А.П. Закономерности в распределении элементов в наземной части *Centaurea CYANUS* L.

Fedotova V.V. Study of anatomical signs of *Lepidium draba* L.

Орлов А.С., Кнутарева А.С. Импортозависимость российского рынка гинекологических препаратов и возможные пути ее преодоления

ОБЗОРЫ

Бондаренкова О.А., Крикова А.В., Иванishкина Е.В. Алкогольная болезнь печени: медицинская и фармацевтическая помощь в Российской Федерации

ПЕДАГОГИЧЕСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

Аболмасов Н.Н., Ковалёва И.А., Коноплева Е.Л., Ковалёва Ю.Д., Адаева И.А., Дмитриева Е.В., Аболмасов И.Н. Оценка эффективности применения традиционного и дистанционного форматов обучения на стоматологическом факультете СГМУ

Гарифуллина Г.Х., Муслимова Н.Н. Виды и результаты учебно-исследовательской и научно-исследовательской деятельности ординаторов в институте фармации КазГМУ в 2019-2022 гг.

РАЗНОЕ

Маркова Е.О., Корякина Ю.П., Фаращук Н.Ф., Киган М.А. Влияние химических веществ питьевой воды на здоровье населения

Масляный А.С., Несмачная В.Е., Зайцева В.М., Дмитриева Е.В., Крикова А.В. Результаты опроса по

children and adolescents

121 Saidov M.S. Using a modified trochlayer suture in augmentation mammoplasty

126 Ivliev D.S., Ovsyankin A.V., Balaev P.I., Lyulin S.V., Burtsev A.V. Surgical treatment of metastatic lesions of the spine using three-dimensional endoscopic imaging

135 Krasova A.I., Telesh A.A., Morozova T.G. CONTRAST-Free MR perfusion in patients with chronic kidney disease of variable etiology: interim results

142 Ledneva V.S., Ulyanova L.V., Lednev S.A., Razuvaeva Yu.Yu., Yurova I.Yu. Computed tomography as a modern method of early diagnosis and control of therapy effectiveness

REVIEWS

147 Kuzmin E.V., Kozhyrev O.A. Cardiac arrhythmias in postcovid syndrome

152 Varfolomeev D.I. Modern methods for treatment of instability of the femoral component of the hip joint endoprosthesis

158 Semenov D.V., Orlova R.V., Shirokorad V.I., Kostriksky S.V. Evolution of first-line systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma

PHARMACEUTICAL SCIENCES

ORIGINAL ARTICLES

167 Dyakova N.A. Study of accumulation of natural and artificial radionuclides by medicinal plant raw materials on the example of five-bladed dummy grass

175 Sheremetyeva A.S., Karetnikova A.Yu., Matvienko U.A., Durnova N.A. Evaluation of the safety of extracts from the herb *Thymus marshallianus* willd and *Thymus serpyllum* L. in the analysis of general toxic effects

183 Khanina M.A., Lezhnina M.G., Podolina E.A., Zinin D.S., Kuznetsova Yu.A., Rodin A.P. Regularities in the distribution of elements in the aboveground part of *Centaurea cyanus* L.

191 Федотова В.В. Изучение анатомических признаков *Lepidium draba* L.

197 Orlov A.S., Knutareva A.S. Import dependence of the russian market of gynecological medicines and possible ways to overcome it

REVIEWS

205 Bondarenkova O.A., Krikova A.V., Ivanishkina E.V. Alcoholic liver disease: medical and pharmaceutical care in the Russian Federation

PEDAGOGICAL EDUCATION

224 Abolmasov N.N., Kovalyova I.A., Konoplyova E.L., Kovalyova Yu.D., Adaeva I.A., Dmitrieva E.V., Abolmasov I.N. Efficiency evaluation of traditional and distance learning formats at the faculty of dentistry of SSMU

230 Garifullina G.X., Muslimova N.N. Types and results of educational research and scientific research activities of residents at the institute of pharmacy of KazSMU in 2019-2022

VARIOUS

239 Markova E.O., Koriakina Yu.P., Farashchuk N.F., Kigan M.A. Influence of drinking water chemical substances on public health

250 Maslyanyi A.S., Nesmachnaya V.E., Zaitseva V.M., Dmitrieva E.V., Krikova A.V. Results of a survey on

удовлетворенности обучающихся медицинского университета с целью оценки новых инновационных технологий медицинских осмотров в ходе реализации инновационного проекта «Здоровье первокурсника-Здоровье врача -Здоровье нации!»

ЮБИЛЕИ

Бекезин В.В., Шаробаро В.Е., Васильева И.А., Пересецкая О.В., Дружинина Т.В., Муравьев А.А., Козлова Е.Ю., Королева А.Е. К 100-летию со дня основания кафедры детских болезней Смоленского государственного медицинского университета
Иванишкина Е.В., Удовикова О.И., Осипова М.С., Осипенкова Т.А., Нанкевич И.Н., Волк С.В., Загубная Е.С., Шевченко Р.В. История становления и развития научного студенческого кружка на кафедре пропедевтики внутренних болезней СГМУ

satisfaction of medical university students with innovative techniques of medical examinations within implementation of an innovative project «Health of a freshman-health of a doctor-Health of a nation!»

ANNIVERSARY

Bekezin V.V., Sharobaro V.E., Vasilyeva I.A., Peresetskaya O.V., Druzhinina T.V., Muravyev A.A., Kozlova E.Yu., Koroleva A.E. TO The 100-th anniversary of the foundation of the department of children's diseases of the Smolensk State Medical University
Ivanishkina.V., Udovikova O.And., Osipova M.S., Osipenkova T.A. Nankiewicz I.N., Volk S.V. She's A Loser.S., Shevchenko R.V. The formation and development of the scientific student society at the department of propaedeutics of internal medicine of Smolensk State Medical University

257

265

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

УДК 612.396.22

3.3.3 Патологическая физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.1 EDN: BIIVEI

КОНКОРДАНТНОСТЬ СОДЕРЖАНИЯ ФОСФАТИДИЛЭТАНОЛА В КРОВИ И САМООТЧЕТОВ ПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ© Разводовский Ю.Е.¹, Шуриберко А.В.¹, Переверзев В.А.²¹ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси» 230009, Республика Беларусь, Гродно, пл. А. Тызенгауза, 7²Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр. Дзержинского, 83*Резюме*

Цель. Оценить конкордантность концентрации фосфатидилэтанола (ФЭ) в крови и самоотчетов потребления алкоголя.

Методика. Определена концентрация ФЭ в 480 образцах крови жителей г. Гродно обоих полов в возрасте 18-65 лет. Кровь была получена из лаборатории медицинского консультативного центра, куда она поступила для рутинного биохимического анализа. Непосредственно перед забором крови клиентам предлагалось заполнить опросник AUDIT. Определение концентрации ФЭ осуществляли с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии – тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ – МС). Статистическая обработка данных производилась с помощью программы Statistica 10.0.

Результаты. Дискриминация по уровню потребления алкоголя с использованием концентрации ФЭ показала, что удельный вес абстинентов (практически не употребляющие алкоголь) составил 63,51%; удельный вес умеренно пьющих – 28,51%; удельный вес злоупотребляющих алкоголем – 7,82%. Распределение по уровню потребления алкоголя согласно общему баллу теста AUDIT оказалось следующим: абстиненты – 23,75%; умеренно пьющие – 71,56%; злоупотребляющие алкоголем – 4,69%. Корреляционный анализ не выявил связи между концентрацией ФЭ и суммой баллов согласно тесту AUDIT ($r=0,07$; $p<0,734$).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о низкой конкордантности между концентрацией ФЭ в крови и самоотчетами потребления алкоголя. Определение концентрации ФЭ в крови является более надежным способом диагностики злоупотребления алкоголя, нежели применение инструментов скрининга.

Ключевые слова: фосфатидилэтанол, AUDIT, потребление алкоголя

CONCORDANCE BETWEEN BLOOD PHOSPHATIDYLETHANOL AND SELF-REPORTED ALCOHOL CONSUMPTIONRazvodovsky Yu.E.¹, Schuriberco A.V.¹, Pereverzev V.A.²,¹State Enterprise "Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus" 5, A. Tysengauz St., 230009, Grodno, Republic of Belarus²Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinsky Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus*Abstract*

Objective. To assess concordance between blood phosphatidylethanol (PE) concentrations and self-reported alcohol consumption.

Methods. The concentration of PE was determined in 480 blood samples of Grodno residents of both sexes aged 18-65 years. The blood was obtained from the laboratory of the medical advisory center, where it was submitted for routine biochemical analysis. Immediately prior to blood sampling, the clients were asked to complete the AUDIT questionnaire. Determination of the concentration of FE was carried out using the method of high performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry (HPLC – MS). Statistical data processing was carried out using the Statistica 10.0 program.

Results. Discrimination by the level of alcohol consumption using the concentration of PE showed that the proportion of abstinent (practically not drinking alcohol) was 63.51%; the proportion of moderate drinkers was 28.51%; the proportion of those who abuse alcohol was 7.82%. The distribution by level of alcohol consumption according to the total score of the AUDIT test was as follows: abstinent – 23.75%; moderate drinkers – 71.56%; alcohol abusers – 4.69%. Correlation analysis did not reveal any relationship between the concentration of FE and the total score according to the AUDIT test ($r=0.07$; $p<0.734$).

Conclusion. The data obtained indicate a low concordance between the concentration of PE in the blood and self-reported alcohol consumption. Determining the concentration of PE in the blood is a more reliable way to diagnose alcohol abuse than the use of screening tools.

Keywords: phosphatidylethanol, AUDIT, alcohol consumption

Введение

Важной стратегией снижения уровня связанных с алкоголем проблем является ранняя диагностика злоупотребления алкоголем [2]. В настоящее время основным способом скрининга злоупотребления алкоголем является использование опросников, преимуществом которых является простота в применении, а недостатком – низкая надежность [15]. В качестве «золотого стандарта» для оценки надежности самоотчетов потребления алкоголя часто используется прямой биохимический маркер злоупотребления алкоголем фосфатидилэтанол (ФЭ), который представляет собой абнормальный глицерофосфолипид, образующийся в различных тканях в присутствии этанола из фосфолипида клеточной мембраны фосфатидилхолина [3, 6, 9]. Имеющиеся данные говорят о преимуществе ФЭ по сравнению с другими биохимическими маркерами в детекции хронического злоупотребления алкоголем, поскольку он обладает высокой чувствительностью и специфичностью [10, 14, 17].

Литературные данные относительно согласованности результатов оценки уровня связанных с алкоголем проблем с помощью биохимических маркеров и инструментов скрининга достаточно противоречивы. В ряде работ была показана конкордантность теста AUDIT и содержания ФЭ в крови [4, 7, 8, 16], в то время как согласно результатам других исследований, корреляция между результатами самоотчетов и биохимическими маркерами слаба [11, 12], либо отсутствует [1, 12]. Исследований по изучению возможности использования ФЭ в качестве биохимического маркера злоупотребления алкоголем в Беларуси ранее не проводилось.

Целью работы явилась оценка конкордантности концентрации ФЭ в крови и самоотчетов потребления алкоголя.

Методика

Определена концентрация ФЭ в 480 образцах крови жителей г. Гродно обоих полов в возрасте 18-65 лет. Кровь была получена из лаборатории медицинского консультативного центра, куда она поступила для рутинного биохимического анализа. Непосредственно перед забором крови клиентам предлагалось заполнить опросник AUDIT (Alcohol Disorders Identification Test), разработанный экспертами ВОЗ для ранней диагностики связанных с алкоголем проблем [9]. Данный опросник является наиболее популярным инструментом скрининга, поскольку обладает высокой чувствительностью (92%) и специфичностью (93%) [3].

Определение концентрации ФЭ осуществляли с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии – тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ – МС). Под систему Agilent 1260 Infinity II на колонке ZORBAX EclipsePlus C18, 1,8 μm , 2,1x50 мм. в паре с

трехкврупольным масс-анализатором Agilent 6420 LC/TQ применен обращенно-фазовый метод разделения. Температура колонки 50°C, температура автосемплера +4°C, Объем образца 10 мкл. Промывочный раствор изопропанол/метанол 1:1. Подвижная фаза А (изопропанол/метанол/вода 5:1:4) с добавкой 5 мМ формиата аммония и 0,1% муравьиной кислоты. Подвижная фаза В (изопропанол/вода 99:1) с добавкой 5 мМ формиата аммония и 0,1% муравьиной кислоты. Скорость потока 0,350 мл/мин. Параметры масс-анализатора QQQ: режим работы ESI – отрицательный, напряжение капилляра 4500 В, температура источника 300°C, газ соударения (азот) 0,019Па. Режим сканирования 50-1000 m/z. MRM реакции (m/z) для ФЭ-16:0/18:1 (701,7→281,2). Потенциал декластеризации -60В, коллизионная энергия -35В.

Дискриминация по уровню потребления алкоголя осуществлялась согласно следующим пороговым уровням концентрации ФЭ: абстиненты < 0,05 мкмоль/л (36,26 нмоль/мл); умеренно пьющие: 36,27 – 217,54 нмоль/мл; злоупотребляющие алкоголем: злоупотребляющие > 0,3 мкмоль/л (217,55 нмоль/мл).

Статистическая обработка данных (описательная статистика, корреляционный, дисперсионный анализ) производилась с помощью программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США). При анализе показателей, выборочные дисперсии которых имели выраженную негомогенность, использовали непараметрический дисперсионный анализ Краскела-Уоллеса.

Результаты исследования и их обсуждение

Средняя концентрация ФЭ в крови для всей выборки составила 79,61±7,46 нмоль/мл; минимальная концентрация – 2,91 нмоль/мл; максимальная концентрация – 1238,78; медиана выборки – 27,22 (-18,04/+58,69) нмоль/мл. Удельный вес абстинентов составил 63,51% (средняя концентрация ФЭ – 20,30±0,45 нмоль/мл); удельный вес умеренно пьющих – 28,51% (средняя концентрация ФЭ – 87,54±4,22 нмоль/мл); удельный вес злоупотребляющих алкоголем – 7,82% (средняя концентрация ФЭ – 527,76±45,0 нмоль/мл). Распределение по уровню потребления алкоголя согласно общему баллу теста AUDIT оказалось следующим: абстиненты – 23,75%; умеренно пьющие – 71,56%; злоупотребляющие алкоголем – 4,69%. Полученные данные говорят о том, что удельный вес злоупотребляющих алкоголем, оцененный с использованием концентрации биохимического маркера оказался существенно выше, чем оцененный на основании самоотчетов.

Дискриминация по уровню потребления алкоголя с использованием концентрации ФЭ показала, что удельный вес злоупотребляющих алкоголем относительно высок. Данный факт подчеркивает актуальность проведения мероприятий в рамках государственной антиалкогольной политики. Удельный вес абстинентов, вероятнее всего, завышен вследствие отсутствия четкого порога концентрации ФЭ для дискриминации между абстинентами и умеренно пьющими.

Таблица. Частота употребления алкоголя и концентрация ФЭ (среднее значение и медиана)

Частота употребления	Среднее	Ст. ошибка	Квартиль 25	Медиана	Квартиль 75
Один раз в месяц и реже	44,9	10,19	18,04	23,55	30,1
2-4 раза в месяц	71,6	10,98	17,56	27,77	55,3
2-3 раза в неделю	101,5	19,64	23,47	41,61	104,6
4 и более раз в неделю	105,0	28,26	18,83	52,47	146,7

Одним из важных критериев оценки уровня связанных с алкоголем проблем является частота употребления алкоголя [5]. В таблице представлены данные о концентрации ФЭ (среднее значение и медиана) при разной частоте употребления алкоголя. Корреляционный анализ не выявил связи между концентрацией ФЭ и частотой употребления алкоголя ($r=0,12$; $p<0,543$) (рис. 1). Поскольку распределение концентрации ФЭ не соответствует критерию нормальности, для анализа данных был применен дисперсионный анализ, результаты которого показали наличие статистически значимой связи между концентрацией ФЭ и частотой употребления алкоголя.

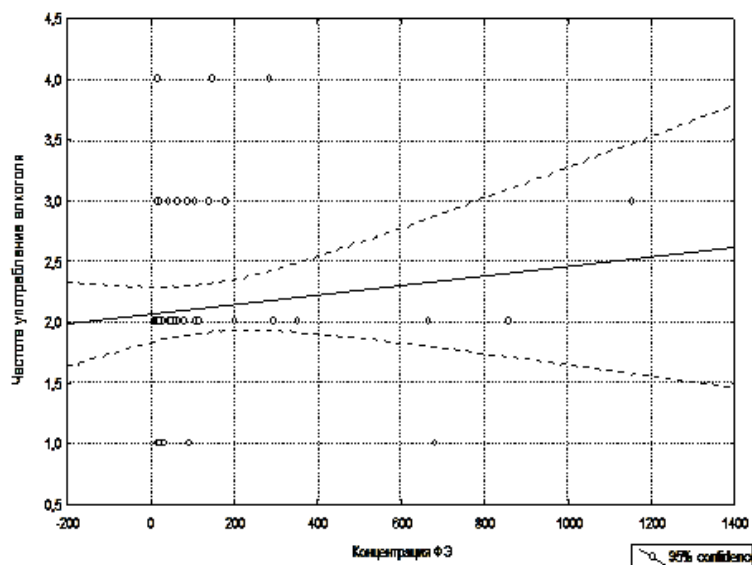


Рис. 1. Диаграмма рассеивания: связь между частотой потребления алкоголя и концентрацией ФЭ в крови

Количество стандартных доз алкоголя, выпиваемого в течение одной выпивки, характеризует стиль потребления алкоголя [5]. Употребление в течение одной выпивки более 5 стандартных доз алкоголя (интоксикационно-ориентированный стиль) сопряжено с высоким риском, так называемых, острых связанных с алкоголем проблем [2]. Статистически значимой связи между концентрацией ФЭ и количеством стандартных доз алкоголя, выпиваемого в течение одной выпивки, обнаружено не было ($r=0,05$; $p<0,637$) (рис. 2).

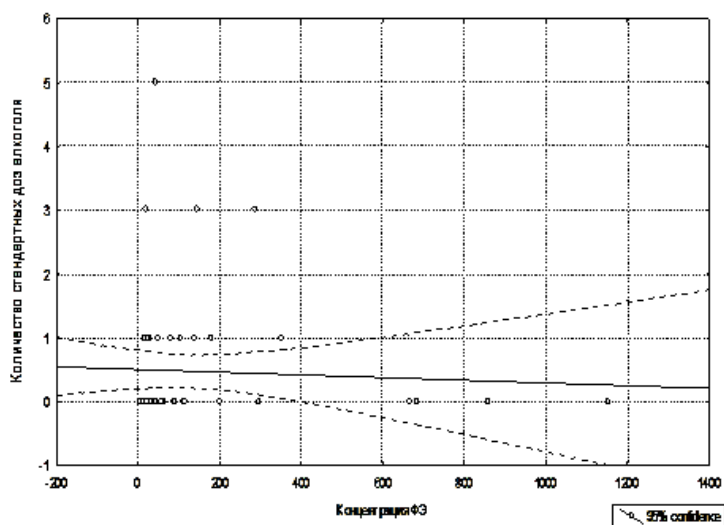


Рис. 2. Диаграмма рассеивания: связь между количеством стандартных доз алкоголя, выпиваемого в течение одной выпивки и концентрацией ФЭ в крови

Одним из симптомов алкогольной зависимости является утрата способности контролировать количество выпиваемого алкоголя [5]. Проведенный анализ с использованием параметрических и непараметрических методов показал отсутствие связи между концентрацией ФЭ и утратой способности контролировать количество выпиваемого алкоголя ($r=0,0$; $p<0,436$).

Наличие алкогольного абстинентного синдрома является ключевым критерием в диагностике алкогольной зависимости [5]. Корреляционный анализ не выявил статистически значимой связи между концентрацией ФЭ и наличием абстинентного синдрома ($r=0,03$; $p<0,373$). В тоже время,

обнаружена тенденция к росту медианы концентрации ФЭ по мере роста частоты появления абстинентного синдрома.

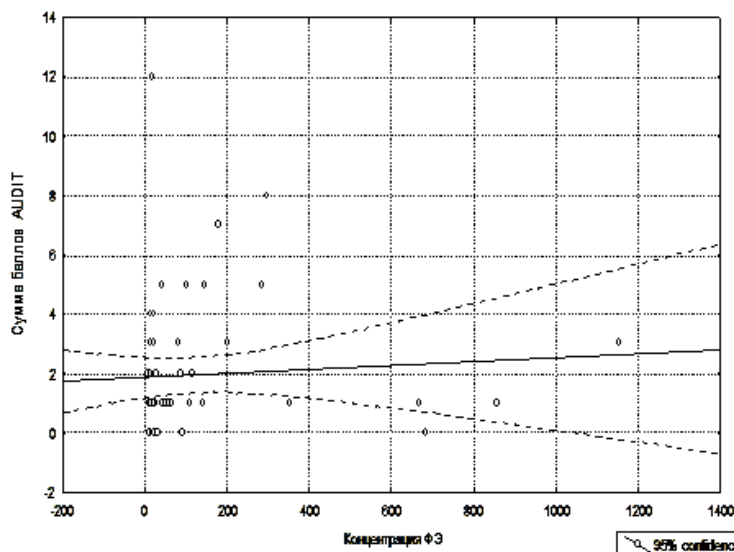


Рис. 3. Диаграмма рассеивания: связь между суммой баллов теста AUDIT и концентрацией ФЭ

Суммарное количество баллов теста AUDIT является важным критерием, характеризующим уровень связанных с алкоголем проблем [15]. Корреляционный анализ не выявил связи между концентрацией ФЭ и суммой баллов согласно тесту ($r=0,07$; $p<0,734$) (рис. 3). Тем не менее, результаты дисперсионного анализа показали тенденцию к росту концентрации ФЭ по мере роста суммы баллов согласно тесту (рис. 4).

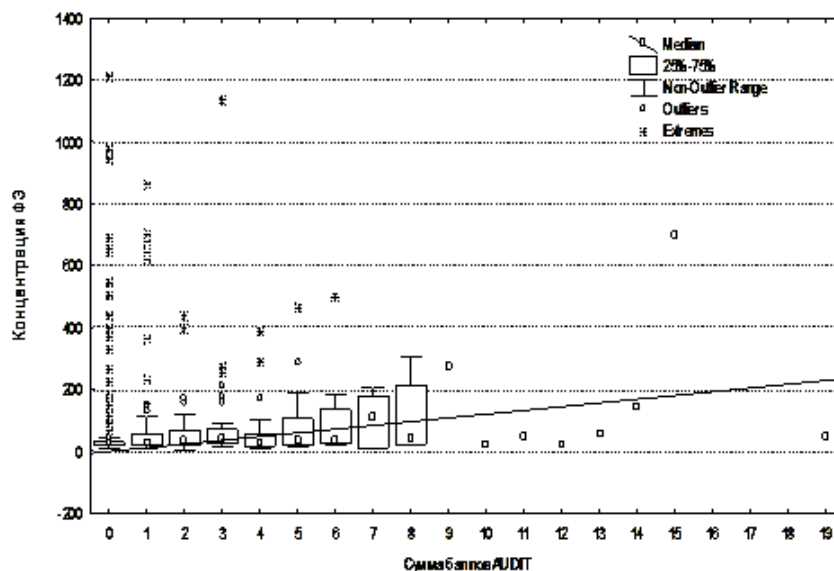


Рис. 4. Связь между количеством баллов согласно тесту AUDIT и медианой концентрации ФЭ. В кросс-культуральной перспективе наиболее адекватным является сравнение результатов настоящего исследования с результатами работ, проведенных в России. Результаты исследования, в котором приняли участие пациенты с острой патологией, находившиеся на стационарном лечении в клиниках Москвы показали, что концентрация ФЭ росла по мере роста количества баллов согласно тесту AUDIT-QF [11]. Была обнаружена слабая положительная связь между концентрацией ФЭ и количеством баллов согласно тесту ($r=0,366$; $p<0,001$) [11]

В исследовании с участием молодых ВИЧ-инфицированных женщин, проведенном в Санкт-Петербурге, была показана слабая конкордантность ($r=0,27$) между концентрацией ФЭ и количеством порций алкоголя, выпитых в течение последних 30 дней согласно самоотчетам [13]. При этом 53% пациенток, отрицавших употребление алкоголя, были ФЭ-позитивны, что говорит о низкой надежности результатов самоотчетов. Результаты исследования, в котором приняли участие мужчины с алкогольным поражением печени, показали отсутствие связи между уровнем ФЭ в крови и результатами теста AUDIT [1]. Отсутствие конкордантности между результатами оценки распространенности злоупотребления алкоголем с помощью биохимических маркеров и самоотчетов обусловлено склонностью населения бывших советских республик к занижению уровня связанных с алкоголем проблем в самоотчетах [15].

Выводы

1. Полученные данные согласуются с результатами исследований, проведенных в России, в которых была показана низкая конкордантность между концентрацией ФЭ в крови и самоотчетами потребления алкоголя.
2. Надежность оценки уровня связанных с алкоголем проблем с помощью инструментов скрининга подвержена кросс-секционной вариабельности. Следовательно, определение концентрации ФЭ в крови является более надежным способом диагностики злоупотребления алкоголем, нежели применение инструментов скрининга.
3. Использование ФЭ в качестве биохимического маркера злоупотребления алкоголем может быть объективным диагностическим инструментом в случае недостаточной откровенности респондентов и склонности к диссимуляции связанных с алкоголем проблем. Комбинированное применение самоотчетов и биохимических маркеров позволяет повысить надежность диагностики связанных с алкоголем проблем.

Литература (references)

1. Иконникова К.А., Ерощенко Н.Н., Клименко Т.В. и др. Сравнение результатов теста AUDIT и лабораторного контроля фосфатидилэтанола в крови с целью определения характера потребления алкоголя у пациентов с циррозом печени алкогольной этиологии // Российский психиатрический журнал. – 2022. – №1. – С. 73-80. [Ikonnikova K.A., Eroshhenko N.N., Klimenko T.V. i dr. *Rossijskij psikhiatricheskij zhurnal*. Russian Psychiatric Journal. – 2022. – N1. – P. 73-80. (in Russian)]
2. Разводовский Ю.Е. Биологические маркеры алкоголизма: современное состояние и перспективы использования // Научный форум. Сибирь. – 2019. – Т.5, №1. – С. 79-81. [Razvodovskij YU.E. *Nauchnyj forum. Sibir*. Scientific Forum. Siberia. – 2019. – V.5, N1. – P. 79-81. (in Russian)]
3. Andresen-Streichert H., Muller A., Glahn A. et al. Alcohol biomarkers in clinical and forensic contexts // *Deutsches Ärzteblatt international*. – 2018. – V.115. – P. 309-315.
4. Aradottir S., Asanovska G., Gjerss S. et al. Phosphatidylethanol (PEth) concentrations in blood are correlated to reported alcohol intake in alcohol-dependent patients // *Alcohol and Alcoholism*. – 2006. – V.41, N4. – P. 431-437.
5. Babor T., Higgins-Biddle J., Saunders J. The alcohol use disorders identification test. World Health Organization Department of Mental Health and Substance Abuse. Guidelines for Use in Primary Care. – Geneva. 2001. – 40 p.
6. Chaudhari R., Moonka D., Nunes F. Using biomarkers to quantify problematic alcohol use // *Journal of Family Practice*. – 2021. – V.70. – P. 474-481.
7. Cherrier M.M., Shireman L.M., Wicklander K. et al. Relationship of phosphatidylethanol biomarker to self-reported alcohol drinking patterns in older and middle-age adults // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2020. – V. 4, N12. – P. 2449-2456.
8. Dolman J.M., Hawkes N.D. Combining the audit questionnaire and biochemical markers to assess alcohol use and risk of alcohol withdrawal in medical inpatients // *Alcohol and Alcoholism*. – 2005. – V.40, N6. – P. 515-519.
9. Harris J.C., Leggio L., Farokhnia M. Blood biomarkers of alcohol use: a scoping review // *Current Addiction Reports*. – 2021. – V.8. – P. 500-508.

10. Isaksson A., Walther L., Hansson T. et al. Phosphatidylethanol in blood (B-PEth): a marker for alcohol use and abuse // *Drug Testing and Analysis*. – 2011. – V.3. – P. 195-200.
11. Jørgenrud B., Kabashi S., Nadezhdin A. et al. The association between the alcohol biomarker phosphatidylethanol (PEth) and self-reported alcohol consumption among Russian and Norwegian Medical Patients // *Alcohol and Alcoholism*. – 2021. – V.56, N6. – P. 726-736.
12. Kabashi S., Vindenes V., Bryun E.A. et al. Harmful alcohol use among acutely ill hospitalized medical patients in Oslo and Moscow: A cross-sectional study // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2019. – V.56, N204. – P. 1075-1088.
13. Littlefield A.K., Brown J.L., Di Clemente R.J. et al. Phosphatidylethanol (PEth) as a biomarker of alcohol consumption in HIV-infected young Russian women: comparison to self-report assessments of alcohol use // *AIDS and Behavior*. – 2017. – V.21, N7. – P. 1938-1949.
14. Razvodovsky Y.E. Phosphatidylethanol as a marker of alcohol abuse // *International Archives of Substances Abuse and Rehabilitation*. – 2022. – V.4, N1. – P. 1-5.
15. Reinert D.F., Allen J.P. The alcohol use disorders identification test: an update of research findings // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2007. – V.31. – P. 185-199.
16. Schröck A., Wurst F.M., Thon N., Weinmann W. Assessing phosphatidylethanol (PEth) levels reflecting different drinking habits in comparison to the alcohol use disorders identification test - C (AUDIT-C) // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2017. – V.178. – P. 80-86.
17. Viel G., Boscolo-Berto R., Cecchetto G. et al. Phosphatidylethanol in blood as a marker of chronic alcohol use: a systematic review and meta-analysis // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2012. – V.13, N1. – P. 14788-14812.

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

Шуриберко Алексей Владимирович – заведующий сектором молекулярной генетики государственного предприятия «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси», Гродно, Республика Беларусь. E-mail: the_chemistry@tut.by

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616-092.9+616.36-089.87

3.3.3 Патологическая физиология 3.1.9 Хирургия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.2 EDN: BMARSJ

ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ПЕЧЕНОЧНО-СЕЛЕЗЕНОЧНОГО ИНДЕКСА ПОСЛЕ ОБШИРНОЙ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ВАСКУЛЯРНОЙ ЭКСКЛЮЗИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ© **Леонов С.Д.¹, Панченков Д.Н.², Родин А.В.³, Карасев А.С.³, Сорокина А.А.³**¹Государственный научный центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина ФМБА России, 121165, Россия, Москва, ул. Студенческая, 40²Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Минздрава России, 127473, Россия, Москва, ул. Дегагетская, 20, стр.1³Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*Резюме*

Цель. Оценка изменений массы печени и селезенки в динамике после выполнения обширной резекции печени с предварительной васкулярной эксклюзией в эксперименте.

Методика. Исследование выполнено на 38 крысах линии Вистар мужского пола массой 180-270 г. Экспериментальных животных разделили на 3 группы: 1-я – ложнооперированные (ЛО) животные (контрольная группа) (n=11), 2-я - с обширной резекцией печени (n=15); 3-я – с обширной резекцией печени, выполненной в условиях предварительной васкулярной эксклюзии (ВЭ) печени в течении 15 мин (n=12). Обширную резекцию печени (ОРП) моделировали путем удаления 70% органа. На 3 и 14 сутки животным проводили релапаротомию, осуществляли удаление оставшейся печени и селезенки и их взвешивание. Печеночно-селезеночный индекс рассчитывался как отношение массы печени к массе селезенки.

Результаты. Масса печени в группе ЛО крыс на 3 сутки после лапаротомии составила 9,06 (6,42; 12,45) г, селезенки – 0,96 (0,69; 1,47) г. Медиана печеночно-селезеночного индекса – 9,69 (6,05; 11,85). Масса удаленной печени на 3 сутки эксперимента во 2-й группе экспериментальных животных составила 5,09 (4,19; 6,55) г, а в 3-й – 5,32 (4,79; 7,81) г, и была статистически значимо меньше, чем в группе ЛО крыс (p<0,05). Масса селезенки в группе животных, которым проводилась ОРП и ОРП в сочетании с ВЭ, на 3 сутки после ОРП составила, соответственно, 0,94 (0,83; 1,17) г и 0,85 (0,5; 1,11) г, что не отличалось от показателей контроля. Печеночно-селезеночный индекс на 3 сутки после ОРП во 2-й группе составил 5,27 (4,99; 6,13) и был статистически значимо меньше, чем у крыс без ОРП. В 3-й группе данный показатель равнялся 7,72 (4,32; 10,3) и статистически не отличался от ЛО животных. На 14 сутки масса печени у экспериментальных животных второй и третьей групп составила 6,39 (4,65; 7,19) г и 6,34 (5,5; 12,63) г соответственно, что было статистически значимо меньше, чем у ЛО животных. Масса селезенки у крыс второй группы равнялась 1,11 (0,77; 1,25) г, и не отличалась от показателей на 3 сутки. Однако, масса селезенки в третьей группе статистически значимо увеличилась относительно значений на 3 сутки до 1,2 (1,17; 1,75) г. При этом печеночно-селезеночный индекс на 14 сутки послеоперационного периода во 2-й группе составил 6,11 (5,11; 7,23), а в 3-й – 5,08 (4,7; 7,63), что было статистически значимо меньше контрольных значений.

Заключение. Печеночно-селезеночный индекс объективно отражает динамику изменений массы и, следовательно, выраженность регенераторных процессов в печени и селезенки после ОРП. В течение первых 3 суток послеоперационного периода масса печени у опытных животных по сравнению с оставшейся после резекции увеличивается примерно в 2,5 раза, что свидетельствует о пике регенерации печени. Васкулярная эксклюзия перед проведением ОРП провоцирует развитие гипертрофии селезенки, что может трактоваться как один из маркеров осложненного течения послеоперационного периода.

Ключевые слова: обширная резекция печени, васкулярная эксклюзия, регенерация печени и селезенки

EVALUATION OF THE DYNAMICS OF THE HEPATO-SPLENIC INDEX AFTER EXTENDED LIVER RESECTION IN THE CASES OF PRELIMINARY VASCULAR EXCLUSION IN THE EXPERIMENT

Leonov S.D.¹, Panchenkov D.N.², Rodin A.V.³, Karasev A.S.³, Sorokina A.A.³

¹Skobelkin State Scientific Center of Laser Medicine FMBA, 40, Studencheskaya St., 121165, Moscow, Russia

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20 p.1, Delegatskaya St., 127473, Moscow, Russia

³Smolensk State Medical University, 28, Krupskoy St., 214019, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. Evaluation of changes in the mass of the liver remnant and spleen in dynamics after extended liver resection with preliminary vascular exclusion in the experiment.

Methods. The study was carried out on 38 white Wistar rats weighing 180-270 g. The experimental animals were divided into 3 groups: 1st – sham-operated (SO) animals (control group) (n=11), 2nd – with extended liver resection (n=15); 3rd – with extended liver resection, performed under conditions of preliminary vascular exclusion (VE) of the liver for 15 minutes (n=12). Extended liver resection (ELR) was modeled by removing 70% of the liver. On the 3 and 14 days, the animals underwent relaparotomy, the liver and spleen were removed and weighed. The hepato-splenic index was calculated as the ratio of the liver mass remaining after ELR to the mass of the spleen.

Results. The mass of the liver in the SO group of rats on the 3 day after laparotomy was 9,06 (6,42; 12,45) g, the mass of the spleen was 0,96 (0,69; 1,47) g. The median of the hepato-splenic index was 9,69 (6,05; 11,85). The mass of the removed liver on the 3 day of the experiment in the 2nd group of experimental animals was 5,09 (4,19; 6,55) g, and in the 3rd – 5,32 (4,79; 7,81) g, and it was statistically significantly less than in the SO group of rats ($p < 0,05$). The mass of the spleen in the group of animals that underwent ELR and ELR in combination with VE on the 3 day after ELR was, respectively, 0,94 (0,83; 1,17) g and 0,85 (0,5; 1,11) g, which did not differ from the control values. The hepatic-splenic index on the 3 day after ELR in the 2nd group was 5,27 (4,99; 6,13) and was statistically significantly less than in rats without ELR. In the 3rd group, this indicator was 7,72 (4,32; 10,3) and did not differ statistically from the SO of animals. On the 14 day, the weight of the liver in the experimental animals of the 2nd and 3rd groups was 6,39 (4,65; 7,19) g and 6,34 (5,5; 12,63) g, respectively, which was statistically significantly less than in SO animals. The mass of the spleen in rats of the 2nd group was 1,11 (0,77; 1,25) g, and did not differ from the values on the 3 day. However, the mass of the spleen in the third group increased statistically significantly relative to the values on the 3 day to 1,2 (1,17; 1,75) g. At the same time, the hepatic-splenic index on the 14 day of the postoperative period in the 2nd group was 6,11 (5,11; 7,23), and in the 3rd group – 5,08 (4,7; 7,63), which was statistically significantly less than the control values.

Conclusions. The hepato-splenic index objectively represents the dynamics of changes in mass and, consequently, the intensity of regenerative processes in the liver and spleen after ELR. During the first 3 days after ELR, the mass of the liver in experimental animals increased by about 2,5 times compared to that remaining after resection, which indicates the peak of liver regeneration. Vascular exclusion before ELR provokes the development of spleen hypertrophy, which can be interpreted as one of the markers of a complicated course of the postoperative period.

Keywords: extended liver resection, vascular exclusion, liver and spleen regeneration

Введение

Обширная резекция печени (ОРП), в большинстве случаев, остается методом выбора и единственным способом, позволяющим добиться радикального излечения и длительной выживаемости пациентов с очаговыми образованиями печени. Основной причиной летальных исходов после ОРП является прогрессирующая печеночная недостаточность, которая связана с удалением большого объема паренхимы печени [1].

Однако закономерности регенераторных процессов после расширенных и предельно допустимых по объему резекций печени остаются малоизученными. Выяснение особенностей структурно-

функциональной перестройки паренхимы печени после ее обширной резекции представляется актуальным в свете оценки резервных возможностей остатка органа обеспечивать гомеостаз и разработки эффективных мер профилактики и коррекции печеночной недостаточности [3]. Также важно оценить и факторы хирургического воздействия, такие как ишемия и реперфузия, которые имеют место при применении в ходе оперативного вмешательства маневра Прингла.

Цель исследования: оценка изменений массы печени и селезенки в динамике после выполнения обширной резекции печени с предварительной васкулярной эксклюзией в эксперименте.

Методика

Исследование проведено на 38 крысах линии Вистар мужского пола массой 180-270 г. Содержание крыс и уход за животными осуществляли в условиях вивария с соблюдением «Принципов надлежащей лабораторной практики» (Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ № 33044-2014, введен с 01.08.2015 г.) и приказа Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Эвтаназию животных осуществляли под общим наркозом методом декапитации.

Экспериментальных животных разделили на 3 группы: 1-я – ложнооперированные (ЛО) животные (контрольная группа) (n=11), 2-я – с обширной резекцией печени (n=15); 3-я – с обширной резекцией печени, выполненной в условиях предварительной васкулярной эксклюзии (ВЭ) печени в течении 15 мин. (n=12). Под ксилазин-золетилловым наркозом (золетил 20-40 мг/кг массы, ксилазин 5-10 мг/кг массы животного внутривенно) производили срединную лапаротомию. Срединную и левую боковую доли печени выводили в лапаротомную рану. Крысам из первой группы ушивали брюшную полость.

Во 2-й группе на соответствующие доли печени накладывали лигатуру, а затем проводили резекцию печени. Тем самым удаляли около 70% от массы органа, что является предельно допустимой по объему резекцией печени. Удаленные доли взвешивали. Животным 3-й группы после лапаротомии перед ОРП выполняли наложение сосудистой клипсы на аналог печеночно-двенадцатиперстной связки с последующим пережатием желчного протока, печеночной артерии и воротной вены в течении 15 минут.

На 3 и 14 сутки животным проводили релапаротомию, осуществляли удаление оставшейся печени и селезенки и их взвешивание. У крыс 1-й группы после взвешивания печени, отсекали срединную и левую боковую доли и измеряли их общую массу отдельно. Печеночно-селезеночный индекс рассчитывался как отношение оставшейся после ОРП массы печени к массе селезенки.

Для статистической обработки полученных результатов использовались методы, описанные в «Математической статистике в экспериментальной и клинической фармакологии» (Хафизьянова Р.Х. и соавт., 2006) [2]. С учетом того, что сравнивались малые выборки, для оценки различий между центральными тенденциями этих выборок (медианами) использовался непараметрический критерий Манна-Уитни в модификации Вилкоксона. Для автоматизации вычислений использовался табличный процессор Excel. Выборки были представлены в виде медианы с указанием минимального и максимального значения показателя. Для оценки статистической значимости использовалась величина $p < 0,05$, при которой различия признавались статистически значимыми.

Результаты исследования и их обсуждение

Медиана процентного соотношения между общей массой печени и массой удаленных долей у ЛО крыс составила 71,58 % (65,53; 76,66). Таким образом, выбранная модель ОРП соответствовала задаче эксперимента. Масса удаленных долей во 2-й и 3-й группах составила, соответственно, 5 (3,5; 7,0) г и 3,95 (3,51; 4,94) г. При этом масса оставшейся печени у экспериментальных животных в среднем была на уровне 1,7-2,14 г.

Масса печени в группе ЛО крыс на 3 сутки после лапаротомии составила 9,06 (6,42; 12,45) г, селезенки – 0,96 (0,69; 1,47) г. Медиана печеночно-селезеночного индекса – 9,69 (6,05; 11,85).

Масса удаленной печени на 3 сутки эксперимента во 2-й группе экспериментальных животных составила 5,09 (4,19; 6,55) г, а в 3-й – 5,32 (4,79; 7,81) г, и была статистически значимо меньше, чем в группе ЛО крыс ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1. Динамика изменения массы печени у экспериментальных крыс

Группа	Масса печени на 3 сутки, г			Масса печени на 14 сутки, г		
	Me	min	max	Me	min	max
ЛО	9,06	6,42	12,45	9,46	8,09	12,0
ОРП	5,09*	4,19	6,55	6,39*	4,65	7,19
ОРП+ВЭ	5,32*	4,79	7,81	6,34*	5,5	12,63

* – $p < 0,05$, относительно показателей ЛО животных в пределах одного срока наблюдения

Масса селезенки в группе животных, которым проводилась ОРП и ОРП в сочетании с ВЭ, на 3 сутки после ОРП составила, соответственно, 0,94 (0,83; 1,17) г и 0,85 (0,5; 1,11) г, что не отличалось от показателей контроля (табл. 2).

Таблица 2. Динамика изменения массы селезенки у экспериментальных крыс

Группа	Масса селезенки на 3 сутки, г			Масса селезенки на 14 сутки, г		
	Me	min	max	Me	min	max
ЛО	0,96	0,69	1,47	1,04	0,79	1,27
ОРП	0,94	0,83	1,17	1,11	0,77	1,25
ОРП+ВЭ	0,85	0,5	1,11	1,2*	1,17	1,75

* – $p < 0,05$, относительно показателей на 3 сутки в пределах одной группы экспериментальных животных

Печеночно-селезеночный индекс на 3 сутки после ОРП во 2-й группе составил 5,27 (4,99; 6,13) и был статистически значимо меньше, чем у крыс без ОРП. В 3-й группе данный показатель равнялся 7,72 (4,32; 10,3) и статистически не отличался от ЛО животных (табл. 3).

Таблица 3. Динамика изменения печеночно-селезеночного индекса у экспериментальных крыс

Группа	3 сутки			14 сутки		
	Me	min	max	Me	min	max
ЛО	9,69	6,05	11,9	8,89	6,76	10,2
ОРП	5,27*	4,99	6,13	6,11*	5,11	7,23
ОРП+ВЭ	7,72	4,32	10,3	5,08*	4,7	7,63

* – $p < 0,05$, относительно показателей ЛО животных в пределах одного срока наблюдения

На 14 сутки масса печени у экспериментальных животных второй и третьей групп составила 6,39 (4,65; 7,19) г и 6,34 (5,5; 12,63) г соответственно, что было статистически значимо меньше, чем у ЛО животных. Масса селезенки у крыс второй группы равнялась 1,11 (0,77; 1,25) г, и не отличалась от показателей на 3 сутки. Однако, масса селезенки в третьей группе статистически значимо увеличилась относительно значений на 3 сутки до 1,2 (1,17; 1,75) г. При этом печеночно-селезеночный индекс на 14 сутки послеоперационного периода во 2-й группе составил 6,11 (5,11; 7,23), а в 3-й – 5,08 (4,7; 7,63), что было статистически значимо меньше контрольных значений.

Таким образом, за трое суток послеоперационного периода масса печени у опытных животных по сравнению с оставшейся после резекции увеличилась в 2,5 раза. К 14 суткам прирост массы печени был незначительным.

Функциональная регенерация остатков печени преимущественно происходит в течение первых 5 дней после обширной резекции органа [7]. В работе Y. Inoue и соавт. (2020) показано, что скорость регенерации печени достигает пика через 1 неделю после ОРП и постепенно снижается после этого. Остаточный объем печени стабилизируется примерно через 1-2 месяца после операции, когда регенерация практически завершена. При этом не выявляется различий в скорости регенерации объема печени в течение всего послеоперационного периода между первичной и повторной ОРП [5].

Из анализа печеночно-селезеночного индекса следует, что на всем протяжении экспериментальных наблюдений у опытных групп он был меньше, чем в контроле. Данный результат является логичным, так как масса печени снижалась после резекции, а масса селезенки оставалась неизменной, за исключением животных 3-й группы (ОРП+ВЭ), у которых на 14 сутки было выявлено статистически значимое увеличение массы селезенки относительно показателей на 3 сутки эксперимента.

В исследовании G. Petrovai и соавт. (2013) показано, что у пациентов после гепатэктомии через месяц после оперативного вмешательства наблюдалась гипертрофия селезенки, степень выраженности которой напрямую зависела от объема резекции. Чем больше объем резекции печени, тем более выражена гипертрофия селезенки [6]. Эти данные подтверждает работа N. Hai Nam и соавт. (2020), которые наблюдали гипертрофию селезенки через 3 года после обширной резекции печени [4]. В исследовании Simpson A.L. и соавт. (2015) показано, что увеличение объема селезенки после 6 месяцев химиотерапии у пациентов с метастазами колоректального рака, которым была выполнена ОРП, является независимым предиктором основных послеоперационных осложнений после обширной резекцией печени [8].

Полученные данные в целом схожи с результатами ранее проведенных работ. Исходя из анализа проведенного исследования, литературных источников, можно сделать вывод, что васкулярная эксклюзия перед проведением ОРП провоцирует развитие гипертрофии селезенки, что может трактоваться как один из маркеров осложненного течения послеоперационного периода.

Заключение

Печеночно-селезеночный индекс объективно отражает динамику изменений массы и, следовательно, выраженность регенераторных процессов в печени и селезенки после ОРП. В течение первых 3 суток послеоперационного периода масса печени у опытных животных по сравнению с оставшейся после резекции увеличивается примерно в 2,5 раза, что свидетельствует о пике регенерации печени. К 14 суткам прирост массы печени незначителен. Наблюдается тенденция к росту массы селезенки после ОРП. Васкулярная эксклюзия перед проведением ОРП провоцирует развитие гипертрофии селезенки, что может трактоваться как один из маркеров осложненного течения послеоперационного периода.

Литература (references)

1. Алиханов Р.Б., Ефанов М.Г., Субботин В.В. и др. Лечение пострезекционной печеночной недостаточности тяжелой степени. Анализ специализированного центра // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2020. – №12. – С. 88-92. [Alikhanov R.B., Efanov M.G., Subbotin V.V. i dr. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. Pirogov Russian Journal of Surgery. – 2020. – N12. – P. 88-92. (in Russian)]
2. Хафизьянова Р.Х. Бурыкин И.М., Алеева Г.Н. Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии. – Казань: Медицина, 2006. – 373 с. [Hafizyanova R.H. Burykin I.M., Aleeva G.N. *Matematicheskaya statistika v eksperimental'noj i klinicheskoy farmakologii*. Mathematical statistics in experimental and clinical pharmacology. – Kazan: Medicine, 2006. – 373 p. (in Russian)]
3. Храмых Т.П., Ермолаев П.А., Барская Л.О. Особенности регенерации оставшейся части печени крыс в ранние сроки после ее предельно допустимой резекции // Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал). – 2018. – Т.2, №3. – С. 9-13. [Khramykh T.P., Ermolaev P.A., Barskaya L.O. *Operativnaya khirurgiya i klinicheskaya anatomiya (Pirogovskii nauchnyi zhurnal)*. Russian Journal of Operative Surgery and Clinical Anatomy. – 2018. – V.2, N3. – P. 9-13. (in Russian)]
4. Hai Nam N., Taura K., Kimura Y. et al. Extent of liver resection is associated with incomplete liver restoration and splenomegaly a long period after liver resection // *Surgery*. – 2020. – V.168, N1. – P. 40-48.
5. Inoue Y., Ishii M., Yokohama K. et al. Hepatectomy and liver regeneration in the results of treatment of colorectal liver metastasis // *Contemporary Oncology (Poznan)*. – 2020. – V.24, N3. – P. 172-176.
6. Petrovai G., Truant S., Langlois C. et al. Mechanisms of splenic hypertrophy following hepatic resection // *HPB (Oxford)*. – 2013. – V.15, N12. – P. 919-927.

7. Rassam F., Olthof P.B., Takkenberg B. et al. Functional assessment of liver regeneration after major hepatectomy // *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*. – 2022. – V.11, N4. – P. 530-538.
8. Simpson A.L., Leal J.N., Pugalenti A. et al. Chemotherapy-induced splenic volume increase is independently associated with major complications after hepatic resection for metastatic colorectal cancer // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2015. – V.220, N3. – P. 271-280.

Информация об авторах

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

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

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

Карасев Алексей Сергеевич – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: leonov-serg@yandex.ru

Сорокина Арина Алексеевна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: leonov-serg@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616-091-578.834.1

3.3.4 Патологическая анатомия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.3 EDN: BSGEZZ

КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**© Дмитриев И.В., Игнатова Н.Б., Буньков К.В., Киреева О.К., Фролова И.В., Алексеев В.Ф.***Смоленский областной институт патологии, Россия, 214018, Смоленск, пр-т Гагарина, 27**Резюме*

Цель. Уточнить патологические состояния, в т.ч. нозологические формы, способствовавшие летальному исходу у пациентов, страдавших бронхиальной астмой (БА) и умерших от коронавирусной инфекции COVID-19 (COVID-19).

Методика. Проведено нерандомизированное, сравнительное, ретроспективное изучение материалов 937 протоколов патологоанатомических вскрытий, умерших от COVID-19 в период с мая 2019 по апрель 2022 г. и исследовавшихся в отделениях ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии». Среди них обнаружено 53 пациента с БА. Затем проанализированы 937 протоколов патологоанатомических вскрытий, умерших не от COVID-19 в период с мая 2019 года по апрель 2022 года и исследовавшихся в тех же отделениях ОГБУЗ "Смоленский областной институт патологии", среди которых обнаружено 29 пациентов с БА.

Результаты. Среди 937 умерших от COVID-19 частота регистрации БА составила 5,42%, при этом БА была в 3,77% хорошо-контролируемой, в 69,8% – частично-контролируемой и в 26,43% – неконтролируемой. Среди 937 умерших без COVID-19 частота регистрации БА была 3,04%. У них БА была в 6,89% хорошо-контролируемой, в 34,49% – частично-контролируемой и в 58,62% – неконтролируемой. В группах умерших от COVID-19 и без него средний возраст оказался одинаковым (67,12+10,05 и 68,72+11,04 соответственно). В обеих группах лидировали женщины (64 и 58%). В группе умерших от COVID-19 с наличием БА наиболее частыми коморбидными заболеваниями были ишемическая болезнь сердца (92,45%), артериальная гипертензия (77,35%), ожирение (66,04%), хронический бронхит (62,26%), пневмосклероз (58,49%), эмфизема легких (56,6%). Диабет 2 типа отмечался в 32,07%. По сравнению с этими данными при одинаковом объеме выборок в группе умерших без COVID-19 в абсолютных цифрах наблюдались реже: ишемическая болезнь сердца в 2,3 раза, артериальная гипертензия – в 3,7 раза, ожирение – в 3,1 раза, диабет 2 типа – в 3,4 раза. В группе умерших без COVID-19, страдавших БА вместо коронавирусной инфекции в рубрике диагноза «Основное заболевание» фигурировали: в 38% хроническая обструктивная болезнь лёгких; в 20% ишемическая болезнь сердца; 16% инфаркт головного мозга; 12% долевая пневмония; 8% непосредственно БА и 6% ревматоидный полиартрит. При этом БА в 34% регистрировалась в рубрике «сопутствующие заболевания», а в остальных случаях являлась фоновой или сочетанной патологией. У больных COVID-19 с БА частота хронической обструктивной болезни лёгких была на 11,5% выше, чем в группе умерших без COVID-19. Однако частота неконтролируемой БА как «Основного заболевания», которая сопровождается более выраженными морфологическими изменениями, во второй группе была в 2 раза больше, чем в первой группе.

Заключение. Большинство пациентов из группы с COVID-19, помимо БА либо еще имело сразу несколько заболеваний, либо одну, но достаточно тяжело протекавшую патологию. У пациентов, страдавших БА и умерших от коронавирусной инфекции, наиболее частыми коморбидными заболеваниями были: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, ожирение, хронический бронхит, пневмосклероз, эмфизема легких. Последние три формы наблюдались преимущественно у больных с неконтролируемой БА и скорее всего не являлись самостоятельными нозологическими формами, а следствием прогрессирования БА. Наличие в группе без COVID-19 в 2 раза большего числа случаев неконтролируемой БА, подтверждает существенное влияние COVID-19 на летальный исход. Хотя частота БА в группе с COVID-19 была в 2 раза выше по сравнению с группой умерших без COVID-19, однако сама по себе распространенность БА в данной группе была низкой (5,42% случаев).

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, бронхиальная астма

CORONAVIRUS INFECTION IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

Dmitriev I.V., Ignatova N.B., Bunkov K.V., Kireeva O.K., Frolova I.V., Alekseev V.F.

Smolensk Regional Institute of Pathology, Gagarin Av., 27, Smolensk, 214000, Russia

Abstract

Objective. To clarify pathological conditions, including nosological forms that contributed to death of patients who had been suffering from bronchial asthma and died from coronavirus infection COVID-19.

Methods. A non-randomized, comparative, retrospective study of the materials of 937 protocols of pathoanatomic autopsies of people who died from COVID-19 in the period from May 2019 to April 2022 and were examined in the departments of the Smolensk Regional Institute of Pathology. 53 patients with bronchial asthma were found among them. Then 937 protocols of pathoanatomic autopsies were analyzed, of those who died not from COVID-19 in the period from May 2019 to April 2022 and were examined in the same departments of the Smolensk Regional Institute of Pathology, among which 29 patients with bronchial asthma were found.

Results. Among the 937 deaths from COVID-19, the rate of bronchial asthma was 5.42%, with well-controlled bronchial asthma - 3.77%, partially controlled - 69.8% and uncontrolled – 26.43%. Among the 937 deaths without COVID-19, the rate of bronchial asthma was 3.04%. Their bronchial asthma was well-controlled – 6.89 %, partially controlled – 34.49 % and uncontrolled – 58.62 %. In the groups of deaths from COVID-19 and without it, the average age was the same (67.12 + 10.05 and 68.72 + 11.04, respectively). In both groups, women led (64 and 58 %). In the group of deaths from COVID-19 with the presence of bronchial asthma, the most common comorbid diseases were: coronary ischemic heart disease (92.45%), arterial hypertension (77.35%), obesity (66.04%), chronic bronchitis (62.26%), pneumosclerosis (58.49%), emphysema (56.6%). Diabetes of type 2 was reported in 32.07%. Compared with this data, in the group of deaths without COVID-19, the following diseases were less often found: coronary heart disease by 2.3 times, arterial hypertension by 3.7 times, obesity by 3.1 times, Diabetes of type 2 by 3.4 times. In the group of deaths without COVID-19 of people who suffered from bronchial asthma instead of coronavirus infection, the diagnosis "Underlying disease" included the following conditions: in 38% chronic obstructive pulmonary disease; in 20% ischemic heart disease; 16% cerebral infarction; 12% lobar pneumonia; 8% bronchial asthma directly and 6% rheumatoid polyarthritis. At the same time in 34% bronchial asthma was registered in the heading of "concomitant diseases", and in other cases it was in a background or combined pathology. For COVID-19 patients with bronchial asthma, the incidence of chronic obstructive pulmonary disease was by 11.5% higher than in the group of deaths without COVID-19, but the frequency of uncontrolled bronchial asthma, which is accompanied by more pronounced morphological changes in the second group, was 2 times greater than in the first group.

Conclusion. Most of the patients in the group with COVID-19, in addition to bronchial asthma, either had several diseases at once, or one, but quite severe pathology. For patients suffering from bronchial asthma who died from coronavirus infection, the most frequent comorbid diseases were coronary heart disease, arterial hypertension, obesity, chronic bronchitis, pneumosclerosis, emphysema. The last three forms were observed mainly for patients with uncontrolled bronchial asthma and most likely were not independent nosological forms, but a consequence in the progression of bronchial asthma. The presence of uncontrolled asthma in the COVID-19-free group confirms the significant impact of COVID-19 on death. Although the incidence of asthma in the COVID-19 group was 2 times higher compared to the group of deaths without COVID-19, the prevalence of bronchial asthma in this group was low (5.42% of cases).

Keywords: coronavirus infection, bronchial asthma

Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) поражает сердечно-сосудистую, нервную и ряд других систем, хотя эти поражения протекают довольно своеобразно [4, 5]. Однако на ранней стадии COVID-19 основной удар принимает на себя дыхательная система. Учитывая клинические и морфологические проявления COVID-19, можно было предположить, что больные с хроническими заболеваниями дыхательной системы будут быстрее заражаться COVID-19, тяжелее болеть и чаще умирать. Одним из таких заболеваний дыхательной системы является бронхиальная

астма (БА). Однако результаты ряда исследований противоречат этому предположению [6, 12, 13]. В них выявлено повышение госпитализации и летальности от COVID-19 при диабете, артериальной гипертензии, ожирении, но не при БА. Хотя в целом среди группы хронических респираторных заболеваний при COVID-19 результаты исследований по разным формам неоднозначны. В России у взрослых распространенность БА колеблется от 6,9% до 25,7% [10]. У лиц пожилого и старческого возраста распространенность БА около 10% и женщин среди них в два раза больше, чем мужчин. При этом в России умирает от БА около 43 тыс. человек в год [8].

Методика

Проведено нерандомизированное, сравнительное, ретроспективное изучение материалов 937 протоколов патологоанатомических вскрытий, умерших от COVID-19 в период с мая 2019 года по апрель 2022 года и исследовавшихся в отделениях ОГБУЗ "Смоленский областной институт патологии". Среди них обнаружено 53 пациента с БА. В этой группе выявлено 53 пациента с COVID-19 и клиническим диагнозом «бронхиальная астма», подтвержденным впоследствии морфологически. Исследование умерших производилось согласно рекомендаций МЗ РФ [7]. Анализ протоколов включал изучение макроскопических и микроскопических изменений. Группу для исследования формировали путем сплошной выборки умерших больных с положительным результатом на SARS-CoV-2. Наличие в протоколе вскрытия данных о хотя бы одной нозологической форме, помимо основного заболевания, расценивалось как коморбидность. Учитывали все клинически значимые и морфологически подтвержденные хронические патологические процессы.

Группу сравнения сформировали путем сплошного, нерандомизированного, сравнительного, ретроспективного анализа 937 протоколов патологоанатомических вскрытий без COVID-19, умерших в период с мая 2019 года по апрель 2022 года и исследовавшихся в тех же отделениях ОГБУЗ "Смоленский областной институт патологии". Среди них выявлено 29 пациентов с клиническим диагнозом «бронхиальная астма», подтвержденным впоследствии морфологически. Объем выборки был обусловлен научными соображениями и критериями включения в исследование. Полученные результаты анализировали при помощи программы StatSoft Statistica v 10, оценивая наличие и силу связи. Оценивали нормальность распределения показателей в группах по критерию Шапиро-Уилка (при $n < 50$). Если во всех группах было нормальное распределение, то оценивали статистическую значимость различий показателей, сравнивая рассчитанное значение F-критерия Фишера и определяя уровень значимости «р» с помощью статистической программы. Если сравнивали показатели, распределение которых отличалось от нормального, то применяли критерий Краскела-Уоллиса, так же определяя уровень значимости «р» с помощью статистической программы. Если обнаруживались различия по последнему критерию, то для попарного сравнения групп применяли критерий Манна-Уитни, который более точно выявляет имеющиеся тенденции.

Результаты исследования и их обсуждение

В группах умерших от COVID-19 с БА (53 человека) и без COVID-19 с БА (29 человек) средний возраст оказался примерно одинаковым (67,12±10,05 и 68,72±11,04 соответственно). В обеих группах лидировали женщины (64% и 58%). В табл. 1 показаны 53 случая БА и степень её контролируемости из группы умерших от COVID-19 и 29 случаев БА из группы умерших без COVID-19 из аналогичных по объему выборок.

Таблица 1. Контролируемость БА у умерших от COVID-19 и умерших без COVID-19

Бронхиальная астма	Умершие с COVID-19 Абс. числа/проценты	Умершие без COVID-19 Абс. числа / проценты
- хорошо-контролируемая	2/3,77	2/6,89
- частично-контролируемая	37/69,8	17/58,62
- неконтролируемая	14/26,43	10/34,49
Всего случаев	53/100,0	29/100,0

В группе 937 умерших от COVID-19, БА была в 3,77% хорошо-контролируемой, в 69,8% – частично-контролируемой и в 26,43% – неконтролируемой. Среди 937 умерших без COVID-19

частота регистрации БА была 3,04 %. У них БА была в 6,89% хорошо-контролируемой, в 34,49% – частично-контролируемой и в 58,62% – неконтролируемой (табл.1). То есть частота частично-контролируемой БА была в 2 раза больше в группе пациентов с COVID-19, и наоборот частота неконтролируемой БА была в 2 раза больше в группе пациентов без COVID-19. Наиболее вероятно, это связано с тем, что в доковидный период пациенты с БА госпитализировались, когда амбулаторно у них и докторов не получалось справиться с данным заболеванием, но и стационарное лечение помогало им уже не во всех случаях. И с другой стороны, возможность заразиться COVID-19 естественно выше у мобильных пациентов, что частично объясняет 69,8% частично-контролируемой БА в группе с COVID-19. Другой вопрос, куда и в каком количестве в период эпидемии могли быть госпитализированы пациенты без COVID-19, но с неконтролируемой БА. Статистики по данному вопросу в доступных источниках пока нет. Частота регистрации БА в группе с COVID-19 составила 5,42% и 3,04% в группе без COVID-19 с учетом наличия в стационарах пульмонологических коек. Это достаточно мало, т.к. большинство умерших в двух группах имели мультиморбидную патологию. Данные по коморбидной патологии, у умерших от COVID-19 с БА и умерших с БА, но без COVID-19, представлены в табл. 2.

Таблица 2. Коморбидная патология у умерших от COVID-19, страдавших БА и умерших без COVID-19, страдавших БА

Коморбидная патология	Умершие с COVID-19 Абс. числа/ проценты (n=53)	Умершие без COVID-19 Абс. числа/ проценты (n=29)	Сила связи и её оценка
Сахарный диабет 2 типа	17/32,07	5/17,24	0,177 – слабая
Хронический бронхит	33/62,26	21/72,41	0,140 – слабая
Пневмосклероз	31/58,49	21/72,41	0,169 – слабая
Эмфизема легких	30/56,6	21/72,41	0,201 – средняя
Ожирение 2-3 ст.	35/66,04	11/37,93	0,221 – средняя
Артериальная гипертензия	41/77,35	15/51,72	0,188 – слабая
Нарушения проводимости и ритма сердца	17/32,07	15/51,72	0,184 – слабая
Ишемическая болезнь сердца (разные формы суммарно)	49/92,45	21/72,41	0,271 – средняя
Постинфарктный кардиосклероз	4/7,55	6/20,69	0,195 – слабая
Облитерир. атеросклероз со- судов нижних конечностей с гангреней	2/3,77	2/6,89	0,069 – незначительная
Хронический пиелонефрит	11/20,75	10/34,48	0,174 – слабая
Мочекаменная болезнь	8/15,09	9/31,03	0,162 – слабая
Жировой гепатоз	6/11,32	2/6,89	0,081 – незначительная
Хронический холецистит	9/16,98	4/13,79	0,017 – незначительная
Хронический панкреатит	12/22,64	5/17,24	0,107 – слабая
Ревматоидный артрит	2/3,77	3/10,34	0,083 – незначительная

Примечание: n – количество пациентов в группе

В группе умерших от COVID-19 с наличием БА наиболее частыми коморбидными заболеваниями были: ишемическая болезнь сердца (92,45%), артериальная гипертензия (77,35%), ожирение (66,04%), хронический бронхит (62,26%), пневмосклероз (58,49%), эмфизема легких (56,6%). Диабет 2 типа отмечался в 32,07%, так же, как и сложные нарушения ритма и проводимости сердца (по данным ЭКГ). Хотя последние нередко усугублялись и видоизменялись под воздействием коронавирусной инфекции. Большое значение в танатогенезе в этой группе, помимо COVID-19, играли тяжело протекавшие, но практически отсутствовавшие в другой группе такие заболевания как хроническая болезнь почек 3-ей и более стадии (5 случаев), последствия перенесенного ОНМК (4 случая), хронический лимфолейкоз (2 случая), рак молочной железы (3 случая), состояние после удаления почки по поводу рака (1 случай), язвенная болезнь желудка с

кровотечением (3 случая), рак предстательной железы (2 случая), послеоперационный гипотиреоз (2 случая).

Из данных (табл. 2) видно, что во многих случаях один пациент имел несколько заболеваний. Подобная мультиморбидность отмечалась и в группе умерших без COVID-19 страдавших БА, однако она носила несколько иной характер. Так в группе умерших без COVID-19 наблюдались реже: ишемическая болезнь сердца в 2,3 раза, артериальная гипертензия – в 3,7 раза, ожирение – в 3,1 раза, диабет 2 типа – в 3,4 раза. В третьей колонке (табл. 2) «Сила связи и её оценка» речь идет только о силе статистической взаимосвязи, и, следовательно, выводы о наличии как причинно-следственных, так и имеющихся во многих исследованиях «достоверных» связей, основывающихся только на цифрах статистически значимых результатов, не являются абсолютно корректными [2]. Именно, об этом и говорят представленные, казалось бы, противоречивые, результаты. Понятие статистической значимости и практической значимости часто не совпадают. Часто важна величина эффекта (effect size) [12]. В группе умерших без COVID-19, страдавших БА смерть больных чаще всего была связана с декомпенсацией нижеуказанных заболеваний или их осложнениями. У них вместо коронавирусной инфекции в рубрике диагноза «Основное заболевание» фигурировали: в 38% хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ); в 20% ишемическая болезнь сердца (острый инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз, диффузно-мелкоочаговый кардиосклероз); по 16% инфаркт головного мозга; 12 % долевая пневмония; 8% непосредственно БА и 6% ревматоидный полиартрит. При этом БА в 34% регистрировалась в рубрике «сопутствующие заболевания», а в остальных случаях являлась фоновой или сочетанной патологией.

При низкой распространенности БА у больных COVID-19, летальность этих больных при наличии у них еще и ХОБЛ достаточно высока. Так в группе умерших от COVID-19 хронический бронхит выявлен в 62%, пневмосклероз – в 58% и эмфизема легких – в 56%. В группе умерших без COVID-19 эти показатели на 11,5% выше, но при этом частота неконтролируемой БА, которая сопровождается более выраженными морфологическими изменениями во второй группе была в 2 раза больше, чем в первой группе. Однако сами по себе эти цифры мало что дают, т.к. показания к госпитализации для этих групп больных в разные периоды времени были различны, а также существенно отличалось состояние больных, связанное именно с БА.

По литературным данным у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции, лечившихся в отделениях реанимации, БА отмечалась в 2,3%, а ХОБЛ – в 5,1%. Но при этом частота ХОБЛ у умерших от COVID-19 больных была в 2 раза выше, чем у выживших пациентов реанимационных отделений [3]. А вот при БА у пациентов с COVID-19 по данным литературы отмечается низкая смертность [6], с учетом того, что из умерших 85% страдали еще и артериальной гипертензией. При этом наличие БА с лечением её ингаляционными кортикостероидами после заболевания этих больных COVID-19 так же не увеличивало риск их госпитализации [9].

Но мы находимся в самом начале пути понимания взаимоотношений БА и COVID-19. Летальность как больных БА с COVID-19, так и не страдающих данным заболеванием определяет множество факторов (возраст, пол, прием лекарственных препаратов и т.д.). Но ведущими из этих факторов являются как степень прогрессирования самой БА, так и коморбидная патология. Да и сама БА крайне неоднородна. Так на основании GINA Report [11], выделяют 5 следующих фенотипов БА [9]: 1) аллергическая БА; 2) неаллергическая БА; 3) БА с поздним дебютом; 4) БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей.; 5) БА у больных с ожирением. И они отличаются не только характером ремоделирования стенки бронхов, преобладанием эозинофилов, ответом на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами, но и рядом других факторов. И, вероятно, во многом фенотип БА будет определять исход COVID-19 у конкретного больного при исключении прочих факторов. Но для подтверждения этого положения нужны дополнительные исследования.

Для понимания действия COVID-19 надо учитывать, что БА не одинока, т.е. есть ряд заболеваний, при которых COVID-19, казалось бы, должен, но не дает более высокой летальности. В эту группу, кроме БА, отдельные авторы относят хроническую алкогольную интоксикацию, ревматические болезни, ВИЧ-инфекцию, туберкулез и некоторые другие. Однако литературные данные по этим заболеваниям довольно противоречивы. Хотя, возможно, эти патологические процессы объединяет состояние как бы «пониженного» иммунного ответа. Но правильнее будет написать «измененного» ответа иммунной системы. А если взять шире то, скорее всего, имеет место измененная реактивность. Конечно, она имеет свои особенности в каждой группе

пациентов. Для БА это косвенно подтверждается появлением в последние годы для её лечения группы препаратов, блокирующих интерлейкины (реслизумаб и т.д.). При этом для лечения COVID-19 предлагается использование не только ингаляционных глюкокортикоидов (будесонид), но и ингибиторов янус-киназы (барицитиниб). Эти препараты подавляют внутриклеточную сигнальную систему JAK/STAT, регулирующую действие многих факторов роста, цитокинов и используются для лечения ревматических заболеваний. Возможно, что и прием ингаляционных кортикостероидов, используемых больными для лечения БА, тормозит развитие COVID-19. В патогенезе COVID-19 мы постоянно сталкиваемся с понятием «цитокиновый шторм», при котором существенную роль играют интерлейкины. И вроде бы COVID-19 при БА на фоне поврежденной дыхательной системы должен активно прогрессировать, но этого нет. Почему точно неизвестно, но скорее всего это связано с тем, что гуморальные и клеточные факторы в группах этих заболеваний уже задействованы таким образом, что не могут принять активное участие в прогрессировании воспалительного процесса при COVID-19, а возможно и препятствуют ему.

Заключение

Большинство пациентов из группы с COVID-19, помимо БА еще имело либо несколько заболеваний, либо одну, но достаточно тяжело протекавшую патологию. В данном исследовании у пациентов, страдавших БА и умерших от коронавирусной инфекции, наиболее частыми коморбидными заболеваниями были: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, ожирение, хронический бронхит, пневмосклероз, эмфизема легких. Последние три формы наблюдались преимущественно у больных с неконтролируемой БА и скорее всего не являлись самостоятельными нозологическими формами, а следствием прогрессирования БА. В группе с COVID-19 у четверти пациентов БА носила неконтролируемый характер. Но в группе без COVID-19 неконтролируемой БА было в 2 раза больше, что подтверждает существенную роль во влиянии COVID-19 на летальный исход. В группе из 937 больных, скончавшихся от COVID-19, сама по себе БА встречалась нечасто (5,42% случаев), но все-таки почти в 2 раза чаще по сравнению с группой умерших без COVID-19. Хотя здесь надо учитывать ряд других факторов, например, разницу в показаниях к госпитализации больных БА в период эпидемии и без неё.

Объясняя невысокую распространенность БА у умерших от COVID-19, можно делать различные предположения о роли хронического воспаления, об изменении реактивности организма, о противодействии цитокинов, о роли эозинофилов и т.д. Однако крупных научных исследований по данным вопросам к настоящему времени почти нет. И, следовательно, вопрос протекания коронавирусной инфекции у больных БА требует дальнейших исследований.

Литература (references)

1. Авдеев С.Н., Ненашева Н.М., Жуденков К.В., Петраковская В.А., Изюмова Г.В. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации // Пульмонология. – 2018. – Т.28, № 3. – С. 341-358. [Avdeev S.N., Nenasheva N.M., Zhudenkov K.V., Petrakovskaya V.A., Izyumova G.V. *Pul'monologiya*. Pulmonology. – 2018. – V.28, N3. – P. 341-358. (in Russian)]
2. Гржибовский А.М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) // Экология человека. – 2008. – № 6. – С. 58-68. [Grzhibovskij A.M. *Ekologiya cheloveka*. Human Ecology – 2008. – N 6. – P.58-68. (in Russian)]
3. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Исходы у больных с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии // Клиническая фармакология и терапия. – 2020. – №3. – С. 25-36. [Glybochko P.V., Fomin V.V., Moiseev S.V. et al. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. Clinical Pharmacology and Therapy. – 2020. – N3. – P. 25-36. (in Russian)]
4. Мамадалиев Д.М., Бибииков В.Н., Литвинов А.А., Ульбашев Д.С. Острый коронарный синдром у пациента, инфицированного SARS-COV-2. // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2021. – Т.20, N3. – С. 90-94. [Mamadaliyev D.M., Bibikov V.N., Litvinov A.A., Ul'bashev D.S.]

- Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2021. – Т.20, № 4. – P. 59-65. (in Russian)]
5. Симоненко В.В., Вакал Т.Н., Михалик Д.С. и др. Неврологические осложнения после коронавирусной инфекции // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2021. – Т.20, № 2. – С. 59-64. [Simonenko V.V., Vakal T.N., Mihalik D.S. i dr. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2021. – Т.20, № 2. – P. 59-64. (in Russian)]
 6. Трушина Е.Ю., Костина Е.М., Орлова Е.А. Больные бронхиальной астмой, перенесшие COVID-19 // Фарматека. – 2021. – №5. – С. 75-80 [Trushina E.YU., Kostina E.M., Orlova E.A. *Farmateka*. Pharmateca. – 2021. – N5. – P. 75-80. (in Russian)]
 7. Франк Г.А., Ковалев А.В., Грибунов Ю.П. и др. Исследование умерших с подозрением на коронавирусную инфекцию (COVID-19). Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 15 (30.04.2020). – М.: 2020. – 256 с. [Frank G.A., Kovalev V., Gribunov Yu.P. et al. *Issledovaniye umershikh s podozreniyem na koronavirusnyuyu infektsiyu (COVID-19)*. Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii MZ RF. Version 15 (30.04.2020). A study of those who died with suspected coronavirus infection (COVID-19). Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. – Moscow, 2020. – 256 p. (in Russian)]
 8. Чучалин А.Г. Достижения в лечении астмы в России в первой декаде нового тысячелетия // Consilium Medicum (Экстравыпуск). – 2010. – С. 11-12. [Chuchalin A.G. *Consilium Medicum (Ekstravyypusk)*. Consilium Medicum (Extra edition). – 2010. – P. 11-12. (in Russian)]
 9. Chhiba K.D., Patel G.B., Vu T.H. et al. Prevalence and characterization of asthma in hospitalized and nonhospitalized patients with COVID-19 // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2020. – V.146, N.2. – P. 307-314.
 10. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2014. – N9. – P. 963-974.
 11. Global Initiative for Asthma. 2018 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 22.10.22 URL: <http://ginasthma.org>
 12. Halpin D.M.G., Faner R., Sibila O. et al. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? // The Lancet. – 2020. – V.8, N 5. – P. 436-438.
 13. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. // Journal of the American Medical Association. – 2020. – V.323, N20. – P. 2052-2059.
 14. Wilkinson L. Statistical methods in psychology journals: guidelines and explanations // American Psychologist. – 1999. – V.54. – P. 594-604.

Информация об авторах

Дмитриев Игорь Владимирович – кандидат медицинских наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии». E-mail: igdm63@yandex.ru

Игнатова Наталья Борисовна – кандидат медицинских наук, доцент, директор ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии». E-mail: oguzsoip@yandex.ru

Буньков Кирилл Вадимович – кандидат медицинских наук, заведующий отделением клинической патологии № 2 ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», г. Смоленск. E-mail: grei.dorian2015@yandex.ru

Киреева Ольга Константиновна – заведующая отделением инфекционной патологии ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии». E-mail: knyaginya201016@gmail.com

Фролова Ирина Владимировна – заведующая-врач-патологоанатом Ярцевского межрайонного отделения клинической патологии. E-mail: oguzsoip@yandex.ru

Алексеев Валерий Федорович – врач-патологоанатом высшей квалификационной категории Ярцевского межрайонного отделения клинической патологии. E-mail: oguzsoip@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.036.8: 616-082

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.4 EDN: CLFHMV

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ИНВАЛИДОВ, СТРАДАЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЦА, НА ФОНЕ ПРОВОДИМОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ© Сабинова Э.Р.¹, Низамов Р.Х.¹, Бурькин И.М.², Хафизьянова Р.Х.²¹Главное бюро медико-социальной экспертизы по Республике Татарстан (Татарстан) Минтруда России, Россия, 420108, Казань, ул. М. Гафури, зд. 71А²Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бултерева, д. 49*Резюме*

Цель. Провести анализ соответствия реальной клинической практики ведения больных, получивших реабилитацию с патологией сердечно-сосудистой системы в Республике Татарстан, принципам доказательной медицины.

Методика. Проведено ретроспективное обсервационное исследование, в которое были включены лица с подтвержденным диагнозом артериальная гипертензия, в том числе, в сочетании с ишемической болезнью сердца, впервые признанные инвалидами в бюро медико-социальной экспертизы Республики Татарстан в 2013 году и обратившиеся на переосвидетельствование в 2015 году. Объектом исследования явилась первичная медицинская документация. На основе действующих клинических рекомендаций по сердечно-сосудистым заболеваниям были сформулированы критерии, которые были проанализированы с использованием статистических методов. Статистический анализ проводили с использованием программы с открытым исходным кодом Jamovi (www.jamovi.org). Проведена оценка 990 назначений лекарственных препаратов в консультативных заключениях кардиологов и выписках из истории болезни стационарного больного.

Результаты. В соответствии с критериями качества Всемирной организации здравоохранения за два года выявлено увеличение доли пациентов с полипрагмазией ($p=0,03$), доли лекарственных препаратов, выписанных по генерическому наименованию ($p=0,02$). Установлено значимое увеличение частоты назначений бета-адреноблокаторов ($p=0,03$), препаратов категории С01 ($p=0,05$). Зафиксировано значимое увеличение частоты рекомендаций спиронолактона ($p=0,005$), амлодипина ($p=0,01$), лозартана ($p=0,02$), розувастатина ($p=0,03$), ацетилсалициловой кислоты ($p=0,007$). Выявлено значимое понижение частоты назначений комбинированного препарата магния гидроксид+ацетилсалициловая кислота ($p=0,04$), эналаприла ($p=0,05$). В исследовании зарегистрировано повышение PDD триметазидина, амлодипина, рамиприла, розувастатина. Выявлено снижение показателей PDD бисопролола, аторвастатина, торасемида и спиронолактона.

Заключение. Ситуация с рациональной фармакотерапией пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы в Республике Татарстан находится в удовлетворительном состоянии, но требует дальнейшего детального изучения с целью совершенствования мероприятий медицинской реабилитации в части лекарственного обеспечения льготных категорий граждан. Анализ структуры назначений инвалидам с сердечно-сосудистыми заболеваниями за исследуемый период показал, что структура назначений соответствует действующим клиническим рекомендациям. Однако, выявлены достоверные отличия по отдельным лекарственным препаратам и группам. Полученные факты обосновывают дальнейшее изучение вопросов рационализации фармакотерапии в Республике Татарстан для снижения уровня инвалидизации населения и повышения эффективности реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: Республика Татарстан, инвалидность, сердечно-сосудистые заболевания, фармакотерапия, клинические рекомендации

STUDY OF PHARMACOTHERAPY INDICATORS IN DISABLED PEOPLE SUFFERING FROM CARDIOVASCULAR DISEASES AGAINST THE BACKGROUND OF ONGOING REHABILITATIONSabirova E.R.¹, Nizamov R. Kh.¹, Burykin I.M.², Khafizianova R.K.²¹Main bureau of medical and social assessment in the Republic of Tatarstan, 71A, M. Gafuri St., Kazan, 420108, Russia²Kazan State Medical University, 49, Butlerova St., 420012, Kazan, Russia

Abstract

Objective. To analyze the correspondence of the actual clinical practice of managing patients who received rehabilitation with pathology of the cardiovascular system in the Republic of Tatarstan with the principles of evidence-based medicine.

Results. A retrospective observational study was carried out, which included persons with a confirmed diagnosis of arterial hypertension, including in combination with coronary heart disease, who were first recognized as disabled by the Bureau of Medical and Social Expertise of the Republic of Tatarstan in 2013 and who applied for re-examination in 2015. The object of the study was primary medical documentation.

Based on the current clinical guidelines for cardiovascular diseases, criteria were formulated, which were analyzed using statistical methods. Statistical analysis was performed using the open source program Jamavi (www.jamovi.org). An assessment of 990 prescriptions of drugs in the advisory opinions of cardiologists and extracts from the medical history of an inpatient was carried out.

Conclusion. In accordance with the quality criteria of the World Health Organization, over two years, an increase in the proportion of patients with polypharmacy ($p=0.03$), the proportion of drugs prescribed by the generic name ($p=0.02$) were identified. There was a significant increase in the frequency of prescribing beta-blockers ($p=0.03$), drugs of the category C01 ($p=0.05$). There was a significant increase in the frequency of recommendations for spironolactone ($p=0.005$), amlodipine ($p=0.01$), losartan ($p=0.02$), rosuvostatin ($p=0.03$), acetylsalicylic acid ($p=0.007$). A significant decrease in the frequency of prescribing a combined preparation of magnesium hydroxide + acetylsalicylic acid ($p=0.04$), enalapril ($p=0.05$) was revealed. The study recorded an increase in PDD of trimetazidine, amlodipine, ramipril, rosuvostatin. We found a decrease in the PDD values of bisoprolol, atorvastatin, torasemide and spironolactone.

Keywords: Republic of Tatarstan, disability, cardiovascular diseases, pharmacotherapy, clinical guidelines

Введение

Нерациональное использование лекарственных средств не только снижает клиническую эффективность лечения, но и неблагоприятно действует на экономический компонент системы лекарственного обеспечения инвалидов. По данным литературы зачастую реальная практика назначений отличается от клинических рекомендаций (КР) и утвержденных стандартов [1].

Цель исследования провести анализ соответствия реальной клинической практики ведения больных с патологией сердечно-сосудистой системы в Республике Татарстан на этапе, предшествующем первичному направлению на медико-социальную экспертизу и после определения группы инвалидности и проведения реабилитационных мероприятий, принципам доказательной фармакотерапии.

Методика

Проведено ретроспективное обсервационное исследование, в которое были включены лица с подтвержденным диагнозом артериальная гипертензия, в том числе, в сочетании с ишемической болезнью сердца, впервые признанные инвалидами в бюро медико-социальной экспертизы Республики Татарстан в 2013 г. и обратившиеся на переосвидетельствование в 2015 г. Объектом исследования явилась первичная медицинская документация: направление на экспертизу, выписка из амбулаторной карты, выписка из истории болезни стационарного больного, заключения специалистов, в том числе кардиолога. Был разработан алгоритм для сбора данных. На основе анализа первичной документации была сформирована база данных для последующего статистического анализа. В нее включались социально-демографические показатели, физикальные показатели, результаты лабораторных и инструментальных видов обследований, диагнозы, длительность заболевания, указывались лекарственные препараты и результаты медико-социального освидетельствования: группа инвалидности, срок инвалидности. Проведена

экспертиза соответствия действовавшим на момент освидетельствования клиническим рекомендациям. Количественные оценки проводили на основе разработанных индикаторов качества. Был проанализирован перечень лекарственных препаратов, рекомендованных каждому пациенту, частота назначений, доза, комбинации. Кодификация ЛП проводилась на основе анатомо-терапевтическо-химической классификации. В исследовании применялись фармакоэпидемиологические методы, оценивались назначенная среднесуточная доза (Prescribed Daily Dose, PDD), соответствие среднесуточной установленной дозе (Defined Daily Dose, DDD). Значимыми изменениями величины PDD было принято отличие PDD более чем на 50% от DDD, установленной ВОЗ. Статистический анализ проводили с использованием программы с открытым исходным кодом Jamovi (www.jamovi.org). Сравнение относительных показателей осуществлялось с использованием критерия Фишера [10].

Была проанализирована первичная документация 100 пациентов первично освидетельствованных в 2013 г. и 82 из них повторно обратившихся в бюро МСЭ в 2015 г. 18 человек не прошли повторного освидетельствования в 2015 г. по следующим причинам: 6 пациентам группа инвалидности определена бессрочно в 2013 г., 6 - в 2014 г., у 5 человек снята группа инвалидности в 2014 г. и 1 пациент не явился в 2015 г. по неустановленной причине. Проведена оценка 990 назначений ЛП в консультативных заключениях кардиологов или выписках из истории болезни стационарного больного.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты фармакоэпидемиологического исследования оценки назначений лекарственных препаратов (ЛП) с использованием индикаторов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) представлены в табл. 1.

Таблица 1. Количественные показатели назначений ЛП с использованием индикаторов ВОЗ в 2013 и 2015 гг.

Показатели	2013	2015	p
Число одномоментно назначенных ЛП, ед.	5,11±1,69	5,84±1,67	0,83
Доля ЛП, выписанных по генерическому наименованию, %	55,10±33,29	71,19±31,96	0,02
Доля пациентов с полипрагмазией, %	65,0	79,3	0,03
Доля пациентов с назначением комбинированных препаратов, %	15,0	14,6	0,9

В проведенном исследовании все препараты назначались перорально. Было выявлено, что за исследуемый период доля ЛП, выписанных по генерическому наименованию, возросла на 16,1% ($p=0,02$).

Приказ Минздрава России от 02.11.2012 г. №575н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «клиническая фармакология» определяет понятие полипрагмазия, как одномоментное назначение больному пяти и более наименований лекарственных препаратов или свыше десяти наименований при курсовом лечении. В данном исследовании были выявлены значимое увеличение доли пациентов с полипрагмазией на 14,3% ($p=0,03$).

Было выявлено, что доля лиц, которым назначались ЛП из группы препараты для лечения заболеваний сердца (C01) значимо увеличилась в 2015 г. на 14,5% ($p=0,05$). Из всего спектра наиболее назначаемыми ЛП были триметазидин и нитроглицерин. Нами была выявлена тенденция увеличения назначений триметазидина на 11,5% ($p=0,07$), нитроглицерина на 11,3% ($p=0,07$) и дигоксина на 7,4% ($p=0,08$). Назначения пропafenона, амиодарона, молсидомина и ивабрадина носило единичный характер. Значимое увеличение доли лиц, которым назначались препараты группы C01, в частности триметазидин, свидетельствует о внедрении в арсенал лечащих врачей Республики Татарстан (РТ) современных тенденций фармакотерапии, высокая эффективность которых подтверждена исследователями [2]. Частота назначений антигипертензивных препаратов группы C02 значимо не изменилась. Из всего спектра ЛП во всех случаях был назначен моксонидин.

В настоящем исследовании частота назначений ЛП группы диуретики (С03), показанных при артериальной гипертензии или ХСН, не изменилась. Из всего спектра диуретиков чаще всего назначались торасемид и спиронолактон. При этом частота рекомендаций спиронолактона значительно увеличилась на 17,7% ($p=0,005$), что свидетельствует о рациональном подборе ЛП данной группы в соответствии с современными клиническими рекомендациями.

Частота назначений бета-адреноблокаторов (ББ) (С07) значительно увеличилась на 14,7% ($p=0,03$). Из всего спектра ББ в большинстве случаев назначался бисопролол. Выявленное в настоящем исследовании значимое увеличение назначений препаратов группы С07 подтверждается аналогичными результатами ранее проведенного исследования [9]. Вызывая снижение частоты и силы сердечных сокращений, прием ББ способствует снижению сердечного выброса. Гипотензивный эффект ББ связан также с подавлением секреции ренина. Увеличение частоты назначений препаратов группы С07 в исследуемой группе свидетельствует об эффективном подходе к фармакотерапии больных с ССЗ в соответствии с современными КР.

В назначении препаратов группы блокаторов кальциевых каналов (С08) значимых изменений выявлено не было. Из всего спектра ЛП чаще всего назначался амлодипин, частота которого за исследуемый период значительно увеличилась на 17,2% ($p=0,01$). Это может быть рассмотрено, как позитивное изменение поскольку амлодипин обладает уникальными особенностями фармакодинамики, характеризуется высокой биодоступностью, высоким процентом связывания с белками плазмы. Его применение не приводит к активации симпатoadреналовой системы и не сопровождается повышенной выработкой ренина и альдостерона. Применение амлодипина позволяет добиваться стойкого антигипертензивного эффекта, длительное его использование способствует обратному развитию гипертрофии левого желудочка, в частности, вследствие стойкого снижения АД, что нашло подтверждение в многочисленных клинических исследованиях [8].

Препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему (РАС) (С09), имели стабильно высокую частоту назначений за исследуемый период. Нами установлено значимое снижение частоты назначения эналаприла на 9,7% ($p=0,05$), увеличение частоты назначения лозартана на 11,5% ($p=0,02$) и тенденция к увеличению частоты назначения валсартана на 6,8% ($p=0,06$). По нашему мнению, это позитивный сдвиг, поскольку в сравнительном исследовании эффективности лозартана и эналаприла было выявлено, что у лозартана сопоставима с эналаприлом антигипертензивная активность [101]. Сохранение высокого уровня частоты назначений препаратов группы С09 свидетельствует о рациональности фармакотерапии с точки зрения КР, поскольку эти препараты оказывают наиболее значимое гипотензивное воздействие.

Частота назначений гиполипидемических препаратов (С10) за исследуемый период значимо не изменилась. Однако были выявлены структурные изменения в виде увеличения частоты назначения розувастатина на 12,6% ($p=0,03$). Более высокая гиполипидемическая эффективность розувастатина по сравнению с другими препаратами данной группы подтверждается многими исследованиями [5]. Результаты оценки фармакоэпидемиологических показателей потребления ЛП категории С01-С10 представлены в табл. 2 и 3.

Было выявлено, что значения PDD триметазидина были выше величины DDD (40мг) на 75% (2013 г.) и 72% (2015 г.). По нашему мнению, необходимо пересмотреть установленную практику назначения данного ЛП. Следует отметить, что триметазидин является препаратом второй линии, улучшает качество жизни пациентов, назначается для усиления антиангинальной эффективности препаратов первой линии, но не оказывает существенного влияния на уровень смертности. С учётом необходимости курсового применения триметазидина многими авторами указывается на необходимость подбора оптимального дозового режима для снижения затратной эффективности данной терапии [6]. Нами были выявлены дефекты при назначении нитроглицерина, в большинстве выписок ЛП не было указаний на дозу и кратность применения.

В исследовании выявлено значительное снижение значения PDD ЛП из группы диуретики (С03). В частности, значения PDD торасемида составили 45,5% (2013 г.) и 33,3% (2015 г.) от установленных показателей DDD (15 мг). Величина PDD спиронолактона составила 47,6% (2013г.) и 52,5% (2015 г.) от установленного показателя DDD (75 мг). Установлено, что уровень потребления бисопролола был ниже и его PDD составила 53,4% (2013г.) и 81% (2015 г.) от установленной DDD (10 мг). В тоже время PDD наиболее часто назначаемого блокатора кальциевых каналов амлодипина была выше на 60% (2013 г.) и 68% (2015 г.) от установленного показателя DDD (5 мг).

Таблица 2. Фармакоэпидемиологический показатель PDD лекарственных препаратов категории C01-C08 в исследуемых группах в 2013 и 2015 гг.

Подгруппа/наименование ЛП	MНН	DDD,мг	PDD 2013, мг	PDD 2015,мг
C01-Препараты для лечения заболеваний сердца				
Дигоксин	C01AA05	0,25	0,21	0,20
пропафенон	C01BC03	-	-	4
амиодарон	C01BD01	200	333,33	400
нитроглицерин (глицерил тринитрат)	C01DA02	2,5	-	-
изосорбида динитрат	C01DA08	20	-	-
изосорбида мононитрат	C01DA14	40	40,63	37,78
молсидомин	C01DX12	-	-	4
триметазидин	C01EB15	40	70	68,60
ивабрадин	C01EB17	10	11,67	11,25
C02-антигипертензивные препараты				
моксонидин	C02AC05	0,3	0,24	0,33
рилменидин	C02AC06	-	1	-
C03-диуретики				
гидрохлортиазид	C03AA03	25	31,25	18,75
индапамид	C03BA11	2,5	1,75	1,83
фуросемид	C03CA01	40	40	80
торасемид	C03CA04	15	6,83	5
спиронолактон	C03DA01	75	35,71	39,42
эплеренон	C03DA04	50	50	25
C04-периферические вазодилататоры				
C07-бета-адреноблокаторы				
соталол	C07AA07	-	80	-
метопролол	C07AB02	150	41,41	56,25
бисопролол	C07AB07	10	5,34	8,13
небиволол	C07AB12	5	5,62	6,25
карведилол	C07AG02	37,5	25	34,38
гидрохлоротиазид+бисопролол	C07BB07	1	1	-
C08-блокаторы кальциевых каналов				
амлодипин	C08CA01	5	8,04	8,44
фелодипин	C08CA02	-	10	-
нифедипин	C08CA05	30	10	-
лерканидипин	C08CA13	10	10	8,75
верапамил	C08DA01	240	166,67	200
дилтиазем	C08DB01	240	-	90

В группе препаратов, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему (C09), выявлено повышение PDD у всех рекомендованных ЛП, кроме каптоприла. Наиболее значимые изменения отмечены у рамиприла, PDD которого была выше на 55% (2013 г.) и на 138% (2015 г.) от показателя DDD (2,5 мг). В настоящем исследовании установлены низкие показатели PDD наиболее часто назначаемого

гиполипидемического ЛПП аторвастатина, PDD которого составила 77% (2013 г.) и 76% (2015 г.) от величины DDD (20 мг). PDD розувастатина соответствовало значению DDD (10 мг).

По собственному мнению, рационально пересмотреть существующую практику назначения данных препаратов в части рационализации назначаемой дозы. Целесообразно пересмотреть назначаемые дозы с учётом титрования и достижения терапевтического эффекта.

Таблица 3. Фармакоэпидемиологические показатели DDD и PDD лекарственных препаратов категории C09-C10 в исследуемых группах в 2013 и 2015 гг.

Подгруппа/наименование ЛП	МНН	DDD, мг	PDD 2013, мг	PDD 2015, мг
C09-препараты, влияющие на PAC				
Ингибиторы АПФ:				
каптоприл	C09AA01	50	25	25
эналаприл	C09AA02	10	17,73	15,21
лизиноприл	C09AA03	10	12,50	17,19
периндоприл	C09AA04	4	5,45	6,20
рампиприл	C09AA05	2,5	3,88	5,94
физиоприл	C09AA09	15	18,33	-
Эналаприл+гидрохлоротиазид	C09BA02	1	1	-
эналаприл+индапамид	C09BA02	-	-	-
индапамид +периндоприл	C09BA04	1	-	1
лизиноприл+амлодипин	C09BB03	1	1	-
амлодипин + периндоприл	C09BB04	1	1	1
Антагонисты АТ рецепторов:				
лозартан	C09CA01	50	65,62	64,84
валсартан	C09CA03	80	133,33	144,99
кандесартан	C09CA06	8	-	13
телмисартан	C09CA07	40	80	-
олмесартан медоксомил	C09CA08	20	20	-
лозартан+гидрохлоротиазид	C09DA01	1	1	1
валсартан+гидрохлоротиазид	C09DA03	1	1	1
Валсартан+амлодипин	C09DB01	1	1	1
гидрохлоротиазид+валсартан+амлодипин	C09DX01	1	1	-
C10-гиполипидемические препараты				
симвастатин	C10AA01	30	17,50	20
аторвастатин	C10AA05	20	15,41	15,24
розувастатин	C10AA07	10	10	12,14

Результаты исследования назначения и потребления ингибиторов агрегации тромбоцитов (B01) в разрезе генерических наименований и фармакоэпидемиологические показатели потребления отражены в табл. 4.

В исследуемый период доля пациентов, которым рекомендовались ингибиторы агрегации тромбоцитов оставалась на высоком уровне. Из всего спектра наиболее назначаемым ЛПП была ацетилсалициловая кислота. Частота ее назначений в 2015 г. статистически значимо возросла на 19,7% ($p=0,007$), что можно оценить, как положительные тенденции изменения клинической практики медицинских работников. Других статистически значимых изменений исследуемых показателей потребления ЛПП категории B01 нами не было выявлено.

Таблица 4. Частота назначений, величины DDD и PDD лекарственных препаратов категории В01 в исследуемых группах в 2013 и 2015 гг.

Подгруппа/наименование ЛП	МНН	Частота назначений в 2013, %	Частота назначений в 2015, %	Уровень значимости различий, р	DDD, мг	PDD 2013, мг	PDD 2015, мг
В01 – ингибиторы агрегации тромбоцитов	-	86,0	85,0	0,85	-	-	-
Ацетилсалициловая кислота	В01АС06	51,0	70,7	0,007	100	100	100
Магния гидроксид + ацетилсалициловая кислота	В01АС30	26,0	13,4	0,04	100 (по ацетилсалициловой кислоте)	75	75
Ацетилсалициловая кислота + клопидогрел	В01АС30	3,0	0	0,11	100 (по ацетилсалициловой кислоте)	100	-
Клопидогрел	В01АС04	25,0	15,6	0,12	75	75	75

Комбинированные препараты рекомендовались 15% (2013 г.) и 14,6% (2015 г.) больных. В основном это были препараты, влияющие на РАС, в сочетании диуретиками 6,0% (2013 г.), 6,1% (2015 г.) и блокаторами кальциевых каналов 6,1% (2013 г.), 4,9% (2015 г.). Многими авторами указывается на высокую эффективность сочетания амлодипина с другими гипотензивными ЛП [4], однако в нашем исследовании зафиксированы единичные случаи назначений амлодипина в составе комбинированных препаратов. Комбинация бисопролола с диуретиком (гидрохлортиазид) назначалась в единичных случаях. Трехкомпонентный ЛП (комбинация антагониста ангиотензина II, диуретика и блокатора кальциевых каналов) был назначен 2% пациентов в 2013 г. В 2015 г. назначений трехкомпонентных ЛП не было зафиксировано. Частота назначений комбинированного препарата магния гидроксид+ацетилсалициловая кислота в 2015г. статистически значимо понизилась на 12,6% ($p=0,04$). Данный факт свидетельствует об упрощенном подходе к фармакотерапии. Ранее было показано, что для получения необходимого антитромбоцитарного эффекта рекомендовано использовать комбинации нескольких антиагрегантов [7].

По нашему мнению, низкая частота назначений комбинированных препаратов, зарегистрированная в настоящем исследовании, связана с финансовой недоступностью ЛП для исследуемых, слабой информированностью врачей о существующих комбинациях, правилах их назначения и оценке эффективности их использования. По общепринятому мнению, использование фиксированных комбинаций увеличивает приверженность к лечению, усиливает фармакотерапевтический эффект, улучшает исход лечения. В ранее проведенных исследованиях было показано, что по организационным соображениям с целью обеспечения доступности препаратов перевод на фиксированные комбинации зачастую нерационален [3]. Отсутствие комбинированных препаратов в списках льготного обеспечения инвалидов затрудняет рациональный и экономически эффективный выбор ЛП. Соответственно, одним из элементов рационализации фармакотерапии инвалидов с ССЗ является стимулирование к более широкому использованию фиксированных комбинаций в составе реабилитации.

Проведенное нами исследование анализа потребления и структуры назначения ЛП инвалидам с ССЗ является пилотным исследованием оценки рациональности фармакотерапии инвалидов. Выявленные факты подтверждают, что реальная клиническая практика отличается от требований, существующих КР. За исследуемый период нами были выявлены как позитивные, так и негативные изменения. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности использования инструментов фармакоэпидемиологии для анализа реальной клинической практики и необходимости разработки программы повышения рациональности фармакотерапии на уровне медицинской организации. Несмотря на проблемы в системе лекарственного обеспечения данной категории лиц, в том числе обусловленные ограниченностью финансовых ресурсов субъектов РФ, результаты данного исследования являются свидетельством того, что ситуация с рациональной фармакотерапией пациентов с патологией ССС в РТ находится в удовлетворительном состоянии,

но требует дальнейшего детального изучения с целью совершенствования мероприятий медицинской реабилитации в части лекарственного обеспечения льготных категорий граждан.

Выводы

1. Оценка фармакоэпидемиологических показателей и уровня потребления лекарственных препаратов – эффективный инструмент мониторинга соответствия реальной клинической практики действующим клиническим рекомендациям и принципам доказательной медицины.
2. Выявлены отличия реальной практики назначения лекарственных препаратов в части частоты назначений и соответствия уровню среднесуточной установленной дозы (Defined Daily Dose), что обуславливает риск снижения эффективности и безопасности гипотензивной терапии. Результаты исследования свидетельствуют о необходимости обучения врачей, осуществляющих реабилитацию инвалидов с ССЗ, принципам рациональной фармакотерапии.
3. Полученные данные обосновывают целесообразность включения фармакоэпидемиологических показателей в систему внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности (Приказ Минздрава России от 31.07.2020 N785н «Об утверждении Требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности»).

Литература (references)

1. Аронов У. С. Лечение гипертензии // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2018. – Т.6, №18. – С.46-54. [Aronov U. S. *Mezhdunarodnyj zhurnal serdca i sosudistyh zabolevanij*. International Heart and Vascular Disease Journal. – 2018. – V.6, N18. – P. 46-54. (in Russian)]
2. Борисова Е. В., Остроумова О. Д., Переверзев А. П. и др. Выбор стратегии антиангинальной терапии у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в реальной клинической практике: преимущества триметазидина // Медицинский Совет. – 2021. – №12. – С. 25-32. [Borisova E. V., Ostroumova O. D., Pereverzev A. P. i dr. *Medicinskij Sovet*. Medical advice. –N12. – P. 25-32. (in Russian)]
3. Волкова Н. С., Еремина О. Ю. Лекарственное обеспечение инвалидов: теоретические и практические проблемы // Журнал российского права. – 2018. – №11. – С. 85-96. [Volkova N. S., Eremina O. Ju. *Zhurnal rossijskogo prava*. Journal of Russian law. – 2018. – N11. – P. 85-96. (in Russian)]
4. Кисляк О. А., Чукаева И. И., Выгодин В. А. Современные рекомендации и реальная клиническая практика: результаты исследования СИЛА // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т.15, № 2. – С.166-173. [Kisljak O. A., Chukaeva I. I., Vygodin V. A. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii*. Rational pharmacotherapy in cardiology. – 2019. – V.15, N2. – P. 166-173. (in Russian)]
5. Колмакова Т. Е., Алексеева И. А., Ежов М. В. Розувастатин как доступное средство для эффективной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний // Русский медицинский журнал – 2020. – Т.28, №10. – С. 20-24. [Kolmakova T. E., Alekseeva I. A., Ezhov M. V. *Russkij medicinskij zhurnal*. Russian medical journal – 2020. – V.28, N10. – P. 20-24. (in Russian)]
6. Кочеткова И. В., Черных Т. М., Панюшкина Г. М. Опыт применения триметазидина у пациентов с коморбидной патологией // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т.23, №3. – С. 37-42. [Kochetkova I. V., Chernyh T. M., Panjushkina G. M. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. Russian journal of cardiology – 2018. – V.23, N3. – P. 37-42. (in Russian)]
7. Кулаков В., Михайлович Х. С. Двойная антитромбоцитарная терапия: современные представления по назначению, прерыванию и возобновлению // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. – Т.17, №2-2. – С.331–336. [Kulakov V., Mihajlovich H. S. *Izvestija Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk*. Journals of the Samara scientific center of the Russian academy of sciences – 2015. – V.17, N2–2. – P. 331-336. (in Russian)]
8. Фельдшерова Н.А., Семернин Е.Н. Амлодипин: обзор клинических исследований // Качественная клиническая практика. – 2002. – №2 – С. 27–33 [Fel'dsherova N.A., Semernin E.N. *Kachestvennaja klinicheskaja praktika*. Quality clinical practice–2002. – N2. – P. 27-33. (in Russian)]

9. Фитилев С.Б., Шкробнева И.И., Возжаев А.В. и др. Пятилетняя динамика вторичной медикаментозной профилактики у пациентов со стабильной стенокардией на уровне специализированного амбулаторного звена г. Москвы (фармакоэпидемиологическое исследование) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т.14, №2. – С.244-251. [Fitilev S.B., Shkrebneva I.I., Vozzhaev A.V. i dr. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii*. Rational pharmacotherapy in cardiology. – 2018. – V.14, N2. – P. 244-251. (in Russian)]
10. Хафизьянова Р. Х. Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии / Р. Х. Хафизьянова, И. М. Бурькин, Г. Н. Алеева. - Казань: Медицина, 2006. - 373 с.: ил., табл.; 24 см.; ISBN 5-7645-0312-4 [Hafizyanova R. H. *Matematicheskaya statistika v eksperimental'noj i klinicheskoy farmakologii*. Mathematical statistics in experimental and clinical pharmacology / R. K. Khafizyanova, I. M. Burykin, G. N. Aleeva. - Kazan: Medicine, 2006. – 373 p.: ill., tab.; 24 cm.; ISBN 5-7645-0312-4. (in Russian)]
11. Чихладзе Н. М., Сивакова О.А., Самедова Х.Ф. и др. Сравнительный анализ антигипертензивной эффективности лозартана и эналаприла (исследование ЭЛЛА) // Медицина (Алматы). – 2020. – №5-6. – С. 215-216. [Chihladze N. M., Sivakova O.A., Samedova H.F. i dr. *Medicina (Almaty)*. *Medicine (Almaty)*. – 2020. – N5-6. – P. 215-216. (in Russian)]

Информация об авторах

Сабирова Элида Рустамовна – врач по медико-социальной экспертизе высшей категории, руководитель экспертного состава №1 федерального казенного учреждения «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Республике Татарстан (Татарстан)» Минтруда России. E-mail: elida23@mail.ru

Низамов Ригель Халыфович – кандидат медицинских наук, руководитель-главный эксперт по медико-социальной экспертизе федерального казенного учреждения «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Республике Татарстан (Татарстан)» Минтруда России. E-mail: elida23@mail.ru

Бурькин Игорь Михайлович – доктор медицинских наук, доцент кафедры общей гигиены ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России. E-mail: pharmdoc@yandex.ru

Хафизьянова Рофия Хафизьяновна – доктор медицинских наук, Заслуженный деятель науки РФ и РТ, лауреат Государственной премии РТ в области науки и техники, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России. E-mail: rofija_kh@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 577.86:615.281.015.8:577.182.54

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.5 EDN: CPUUVI

ИЗМЕНЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ГРАМПЛОЖИТЕЛЬНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ К ДОКСИЦИКЛИНУ В ПРИСУТСТВИИ ЦИНКА АСПАРТАТА И ТРИПТОФАНА

© Артюх Т.В., Шейбак В.М., Островская О.Б.

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

Цель. Оценить эффекты L-триптофана и цинка аспартата на антибактериальную активность доксициклина по отношению к клиническим штаммам *S. aureus* и *S. haemolyticus* в состоянии планктона и в составе биопленок.

Методика. В ходе проведения исследования определяли минимальную ингибирующую концентрацию (МИК⁹⁰) доксициклина и его комбинаций с триптофаном и цинка аспартатом по отношению к планктонным формам исследуемых штаммов *S. aureus* 2738 и *S. haemolyticus* 2642 на детекторе мутности суспензий DEN-1 Biosan. Микробные биопленки культивировали в иммунологических планшетах в статических условиях. МИК препаратов по отношению к микроорганизмам определяли по восстановлению ХТТ на основе 1% резазурина. Визуализацию биопленок осуществляли с использованием трансмиссионной электронной микроскопии JEM 1011 (JEOL, Япония). Данные исследований обрабатывали средствами MS Excel 2010, а также пакета для статистической обработки данных Statistica 10, с использованием многофакторного дисперсионного анализа.

Результаты. Добавление в среду культивирования триптофана и цинка аспартата в концентрациях 0,2-2000 мкг/мл повышает антибактериальную активность доксициклина в отношении планктонных форм *S. aureus* и *S. haemolyticus* $p < 0,05$. Добавление в среду триптофана и цинка аспартата в рабочей концентрации 1000 мкг/мл в 2 раза повышает антибактериальную активность доксициклина в отношении биопленок *S. aureus* и *S. haemolyticus* *in vitro*.

Заключение. Добавление триптофана и цинка аспартата повышает антибактериальный и антибиопленочный эффект доксициклина, что позволяет рассматривать их в качестве модуляторов антибактериальной активности.

Ключевые слова: цинка аспартат, триптофан, доксициклин, планктонные формы, биопленки

CHANGING THE SENSITIVITY OF GRAM-POSITIVE MICROORGANISMS TO DOXYCYCLINE IN THE PRESENCE OF ZINC ASPARTATE AND TRYPTOPHAN

Artyukh T.V., Sheibak V.M., Ostrovskaya O.B.

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

Objective. To evaluate the effects of L-tryptophan and zinc aspartate on the antibacterial activity of doxycycline in relation to clinical strains of *S. aureus* and *S. haemolyticus* in the state of plankton and in biofilms.

Methods. During the study, the minimum inhibitory concentration (MIC⁹⁰) of doxycycline and its combinations with tryptophan and zinc aspartate were determined in relation to the planktonic forms of the studied strains *S. aureus* 2738 and *S. haemolyticus* 2642 on the turbidity detector of suspensions DEN-1 Biosap. Microbial biofilms were cultured in immunological tablets under static conditions. The MIC of drugs in relation to microorganisms was determined by the reduction of XT based on 1% resazurin. The biofilms were visualized using transmission electron microscopy JEM 1011 (JEOL, Japan). The research data were processed by means of MS Excel 2010, as well as a package for statistical data processing Statistica 10, using multivariate analysis of variance.

Results. The addition of tryptophan and zinc aspartate to the culture medium at concentrations of 0.2-2000 mcg/ml increases the antibacterial activity of doxycycline against planktonic forms of *S. aureus* and *S. haemolyticus* $p < 0.05$. The addition of tryptophan and zinc aspartate to the medium at a working concentration of 1000 mcg/ml increases the antibacterial activity of doxycycline against *S. aureus* and *S. haemolyticus* biofilms *in vitro* by 2 times.

Conclusions. The addition of tryptophan and zinc aspartate increases the antibacterial and antibiotic film effect of doxycycline, which allows them to be considered as modulators of antibacterial activity.

Keywords: zinc aspartate, tryptophan, doxycycline, planktonic forms, biofilms

Введение

На сегодняшний день одной из наиболее острых проблем в области медицины является повышение резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Лечение антибиотиками прочно заняло одно из ведущих мест в комплексном лечении заболеваний, основным этиологическим фактором которых являются патогенные и условно патогенные микроорганизмы. Последствием масштабного применения антибиотиков стало появление возбудителей болезней, обладающих мультирезистентностью [10]. Результаты исследований механизмов резистентности микроорганизмов все чаще указывают на микробные биопленки, как на важнейший аспект формирования устойчивости бактерий к факторам иммунной защиты, ультрафиолету, дегидратации, вирусам, а также к антибактериальным препаратам [1]. Биопленки (Biofilms) – это микробные сообщества, окруженные защитным экзополисахаридным матриксом. 97% бактерий в естественных условиях существуют в составе биопленок. По данным CDC (Centers for Disease Control), Атланта, в 80% заболеваний бактериальной этиологии речь идет о биопленочных микробных инфекциях: тканевых и ассоциированных с медицинскими устройствами, которые с трудом поддаются лечению. Поэтому рецидивизирующую бактериальную инфекцию следует рассматривать как биопленочную инфекцию – полимикробный синдром, характеризующийся значительным увеличением анаэробной нагрузки, с возможным доминирующим патогенным штаммом [3].

О широком распространении биопленок стало известно в 2000-2010 годах, в то время, как изолированные (планктонные) формы микроорганизмов были открыты в 1676 году. В результате информационного пробела большинство накопленных знаний о свойствах микроорганизмов относятся к их планктонным формам. Допустимые значения минимальных подавляющих концентраций (МПК) антибиотиков по 3-м мировым системам глобального мониторинга резистентности также определяются по отношению к изолированным формам микроорганизмов. Отсутствие данных о минимальных биопленкоподавляющих концентрациях (МБПК) в инструкциях по применению антибактериальных средств связано с тем, что для ингибирования микроорганизмов в составе биопленки по исследованиям *in vitro* требуются до 100 раз большие дозы антибактериальных препаратов по сравнению с их планктонными аналогами [1]. Это переводит антибиотики в неэффективные препараты для лечения биопленочных инфекций по причине токсичности.

Антибиотикорезистентность устанавливается на основании МПК, которые в свою очередь являются лишь точками вероятности успеха лечения, независимо от задействованных механизмов резистентности [10]. Существование в составе биопленок является основным механизмом выживания микроорганизмов в неблагоприятных условиях. Таким образом воздействие на микроорганизмы антибиотиками, которые эффективны лишь в отношении изолированных форм, способствует распространению антибиотикорезистентности, а также хронизации и рецидивированию инфекционных процессов. Вышесказанное диктует необходимость поиска средств, усиливающих антибактериальный эффект широко используемых антибиотиков в отношении микроорганизмов в составе биопленок.

В качестве средств, способных повышать активность антибиотиков в исследованиях *in vitro* рассматриваются биологически активные вещества (БАВ), являющихся природными соединениями и обладающих минимальной токсичностью для макроорганизма [9].

В литературе отсутствуют данные о возможном участии аминокислот в разрушении биопленки в синергизме с антибиотиками. Между тем, БАВ способны оказывать подавляющее действие на

жизнедеятельность бактерий как самостоятельные вещества (антимикробные препараты), а также в качестве адъювантов при антибактериальной терапии. Данные эффекты могут заключаться в детергентном воздействии БАВ на структурные элементы капсулы и/или цитоплазматической мембраны, либо другие функциональные компоненты бактериальных клеток [8]. В настоящее время D-аминокислоты, рассматриваются как составляющие элементы бактериальной клеточной стенки, что отражает их контроль над различными формами существования микроорганизмов (планктонными и биопленочными) [7].

Бактериальный пептидогликан, важный функциональный элемент в биосинтезе стенки бактериальной клетки, содержит в себе аминокислотные составляющие (триптофан). Кроме того, экзогенные аминокислоты, такие как метионин, триптофан и фенилаланин, при включении в бактериальный пептидогликан заменяют L-аланин в положении 1 и D-аланин в положении 4 и 5 в конечном положении, что приводит к гибели бактерий [8]. Один из возможных механизмов действия аминокислот и АМП (антимикробных препаратов) на биопленки заключается в том, что аминокислоты диспергируют микробную биопленку, высвобождая сидячие клетки, тем самым обеспечивая антибиотиком более эффективное проникновение и уничтожение микроорганизмов. Бактерии связаны с биопленкой через волокна целлюлозы, встроенные в пептидогликан клеточной стенки. Было обнаружено, что аминокислоты предотвращают образование биопленок у *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus mutans*. Включение аминокислот в пептидогликан (во время его биосинтеза) нарушает связь между микрофибриллами и микробными клетками [6].

Изучение бактериостатических эффектов биологически активных веществ по отношению к широкому спектру бактериальных патогенов и механизмов их реализации имеет первостепенное значение, с помощью которого можно повышать активность антибактериальной терапии.

Цель исследования – оценить эффекты L- триптофана и цинка аспартата на антибактериальную активность доксициклина по отношению к клиническим штаммам *S. aureus* и *S. haemolyticus* в состоянии планктона и в составе биопленок.

Методика

Все эксперименты выполнялись в соответствии с методическими указаниями МУК 4.2.1890-04 для применения в микробиологических лабораториях. Интерпретацию исследований выполняли в соответствии с клиническими рекомендациями определения чувствительности микроорганизмов (версия 2018-03), основанном на стандарте, предложенном Европейским комитетом по определению чувствительности к антибиотикам (EUCAST) EDef 7.2. Используемые в исследовании штаммы были изолированы у пациентов с клиническими признаками вагинита УЗ «Гродненская университетская клиника». Идентификация и типирование микроорганизмов производилось на микробиологическом анализаторе Vitek 2 Compact фирмы «BioMérieux».

Для приготовления рабочего раствора действующих веществ использовали доксициклин в капсулах по 100 мг ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов». По воздействию на планктонные формы исследованы 4 варианта десятикратных разведений: 1 – доксициклин в концентрации (1000 – 0,1 мкг/мл); 2 – доксициклин (1000 – 0,1 мкг/мл) и триптофан (2000 – 0,2 мкг/мл); 3 – доксициклин (1000 – 0,1 мкг/мл) и цинка аспартат (2000 – 0,2 мкг/мл); 4 – доксициклин (1000 – 0,1 мкг/мл) и смесь триптофана (2000 - 0.2 мкг/мл) и цинка аспартата (2000 - 0.2 мкг/мл). МПК⁹⁰ доксициклина и его комбинаций с триптофаном и цинка аспартатом по отношению к планктонным формам микроорганизмов *S. aureus* 2738 и *S. haemolyticus* 2642 определяли методом серийных разведений в бульоне [5].

Использовали суточную культуру *S. aureus* и *S. haemolyticus* выращенную на скошенном мясопептонном агаре в концентрации 1.5×10^8 колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл ед. (0,5 ед. МакФарланда) в стерильном физиологическом растворе хлорида натрия. Концентрацию микробных тел контролировали измерением оптической плотности растворов по шкале McFarland на детекторе мутности суспензий DEN-1 Biosan до и после инкубации $35 \pm 1^\circ\text{C}$, 24 часа. Затем проводили посев из пробирок на мясопептонный агар в чашки Петри для регистрации минимальной бактерицидной концентрации и оценки возможной нежелательной мутности исследуемых соединений. Экспозиция 24 ч. при $35 \pm 1^\circ\text{C}$.

Биопленки выращивали в системе иммунологических планшетов в статических условиях 5 суток, при $35 \pm 1^{\circ}\text{C}$, время экспозиции 24 ч. по адаптированной методике, описанной Caiazza и O'Toole, для микропланшетов Qu et al., 2016. В каждую лунку вносили по 100 мкл питательного бульона Мюллера-Хинтона, 20 мкл взвеси микроорганизмов и медные сеточки для формирования биопленки и последующей просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ). Медные сеточки диаметром 3,5 мм, покрывали формваровой плёнкой [2].

Использовали суточную культуру микроорганизмов в концентрации 0,5 ед. МкФ. Ежедневно производили удаление планктонных форм: извлекали бульон, промывали лунки фосфатным буферным раствором (рН 7,2-7,4) затем вносили свежую питательную среду и продолжали инкубировать, а также делали отбор сеточек для исследования ультраструктуры биопленки с помощью электронного микроскопа JEM 1011 (JEOL, Япония) при ускоряющем напряжении 80 KV. Для изучения активности препаратов на микроорганизмы в составе биопленки на 4-е сутки после промывки поставили двойные разведения доксициклина и его комбинаций с триптофаном и цинка аспаратом: 1 – доксициклин в двойных разведениях (5000-600 мкг/мл); 2 – доксициклин в двойных разведениях (5000-600 мкг/мл) + триптофан 1000 мкг/мл; 3 – доксициклин в двойных разведениях (5000-600 мкг/мл) + цинка аспарат 1000 мкг/мл (Macia et al., 2014). Через 24 часа каждую лунку промывали буферным раствором. Производили отбор 10 препаратов-сеточек, для каждого образца и делали по 10 фотографий в последовательном случайном поле зрения электронного микроскопа. После забора сеточек, вносили свежую питательную среду и 1% раствор резазурина, регистрировали МИК. Для определения МИК исследуемых веществ на микроорганизмы в составе биопленки применяли модификацию метода определения метаболической активности биопленок с использованием анализа восстановления ХТТ (2,3-бис (2-метокси-4-нитро-5-сульфофенил) -5- [карбонил (фениламино)] - 2Н-гидроксид тетразолия) на основе 1% резазурина (Alamar Blue) по методике, описанной Pierce et al.

Величины МИК воздействующих веществ по отношению к планктонным формам и микроорганизмам в составе биопленок выражали в мкг/мл. Показатели бактериального роста выражали в ед. МкФ (при необходимости результаты могут быть переведены в КОЕ). Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 10 с использованием многофакторного дисперсионного анализа. Различия между сравниваемыми параметрами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Эффекты присутствия триптофана и цинка аспартата на чувствительность планктонных форм *S. aureus* и *S. haemolyticus* к доксициклину представлены на рис. 1 и 2.

Доксициклин ингибирует рост планктонной формы *S. aureus* в концентрациях 1000-100 мкг/мл. При снижении концентрации до 10-0,1 мкг/мл наблюдается обратный эффект, стимуляция роста бактериальной культуры (до 3,0 ед. МкФ) (9×10^8 КОЕ) ($p < 0,05$) при контроле 1,9 ед. МкФ. Триптофан и цинка аспарат оказывают модулирующее действие на чувствительность к доксициклину, во всех исследуемых концентрациях (рис. 1).

Наиболее значимые различия в эффектах присутствия триптофана и цинка аспартата на чувствительность *S. aureus* наблюдаются при воздействии доксициклина 1 мкг/мл и БАВ 2 мкг/мл (рис.1). *S. aureus* проявляет наибольшую чувствительность в данной концентрации к доксициклину в присутствии цинка аспартата, мутность бактериальной культуры 0,54 [0,44; 0,54] ед. МкФ или $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл ($p < 0,05$) в сравнении с контролем 1,9 ед.; к доксициклину в присутствии триптофана 1,62 [0,52; 0,72] ед. МкФ или $4,5 \times 10^8$ КОЕ/мл ($p < 0,05$) в сравнении с контролем 1,9 ед. МкФ.; к доксициклину в присутствии смеси триптофана и цинка аспартата 1,86 [1,76; 1,96] ед. МкФ или 5×10^8 КОЕ/мл ($p < 0,05$) в сравнении с контролем 1,9 ед. МкФ; в присутствии доксициклина рост *S. aureus* составил 3,02 [2,92; 3,12] ед. МкФ или 9×10^8 КОЕ/мл ($p < 0,05$) в сравнении с контролем 1,9 ед. МкФ (рис.1). Самой эффективной среди 4-х комбинаций препаратов в концентрации доксициклин/БАВ 1/2 мкг/мл является доксициклин с цинка аспаратом, в сравнении с доксициклином данная комбинация эффективнее на 83%; комбинация с триптофаном увеличивает эффективность доксициклина по отношению к *S. aureus* на 47%; комбинация со смесью триптофана и цинка аспартата на 39% (рис. 1)

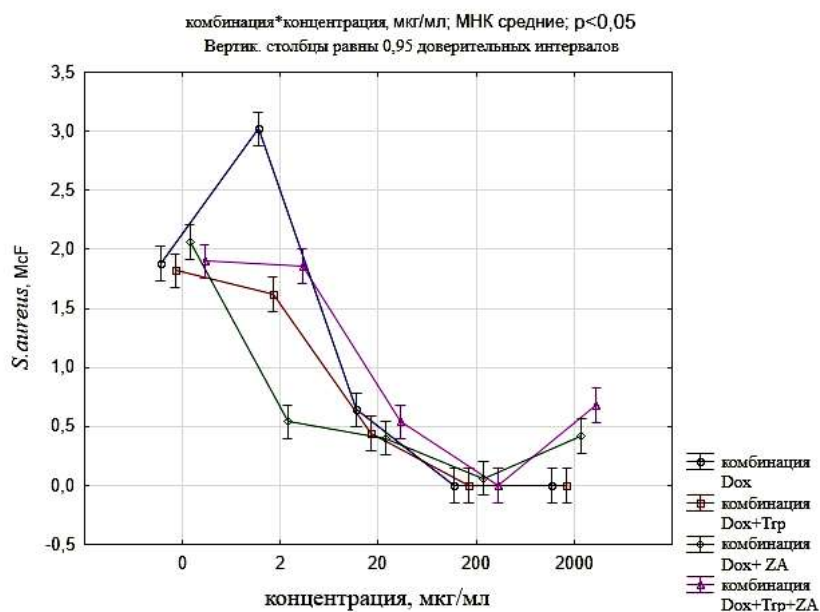


Рис. 1. График зависимости роста *S. aureus* от комбинаций препаратов и их концентраций

На рост планктонной формы *S. haemolyticus* доксициклин проявляет ингибирующий эффект в концентрации 100 мкг/мл (таб. 1). Наиболее значимые эффекты БАВ также наблюдается в концентрации 2 мкг/мл. *S. haemolyticus* проявляет наибольшую чувствительность в данной концентрации к доксициклину в присутствии смеси триптофана и цинка, мутность бактериальной культуры 0,76 ед. [0,70; 0,80] ед. МкФ ($p < 0,05$) в сравнении с контролем 2,33 [2,20; 2,46] ед. МкФ; на втором месте по эффективности комбинация доксициклин + смесь триптофана и цинка аспартата 0,88 [0,80; 0,90] ед. МкФ ($p < 0,05$) в сравнении с контролем 2,33 ед. МкФ; в присутствии цинка аспартата, мутность бактериальной культуры 1,20 [0,44; 0,54] ед. МкФ ($p < 0,05$) в сравнении с контролем 2,33 ед. МкФ; в присутствии доксициклина рост составил 1,38 [1,30; 1,40] ед. МкФ ($p < 0,05$) в сравнении с контролем 2,33 ед. МкФ (рис. 2).

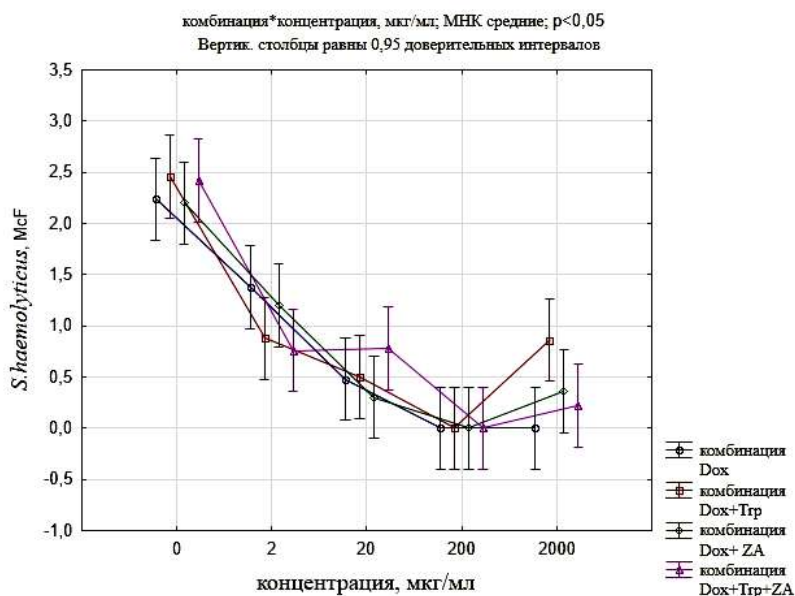


Рис. 2. График зависимости роста *S. haemolyticus* от комбинаций препаратов и их концентраций

Наиболее выраженный антибактериальный эффект триптофана и цинка аспартата по отношению к *S. haemolyticus* наблюдается в комбинации доксициклина со смесью триптофана и цинка аспартата в концентрации 2 мкг/мл. является. В сравнении с доксициклином данная комбинация эффективнее на 45%; комбинация с триптофаном увеличивает эффективность доксициклина на 37%; комбинация с цинка аспартатом увеличивает эффективность доксициклина на 14% (рис. 2). Эффекты присутствия триптофана, цинка аспартата, а также смеси (триптофан+ цинка аспартат) на чувствительность *S. aureus* и *S. haemolyticus* в составе моно- и микст-био пленок отражены на рисс. 3 и 4, в табл. 1.

Электронно-микроскопическое изучение микроорганизмов: *S. aureus* 2738 и *S. haemolyticus* 2642 показало, что они способны образовывать био пленки (рис. 3).

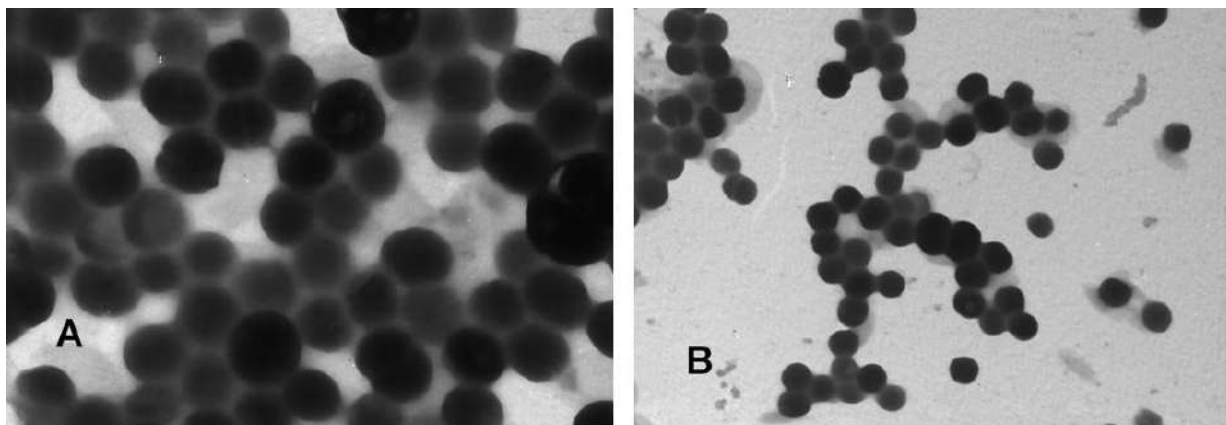


Рис. 2. Образцы 5-дневных био пленок; А – монобио пленка *S. aureus* + доксициклин 600 мкг/мл; Мерный отрезок равен 1 мкм; В – монобио пленка *S. aureus* + доксициклин 600 мкг/мл + триптофан 1000 мкг/мл; Мерный отрезок равен 2 мкм

Очевидно образование электронноплотных структур с обильным количеством клеток, адгезированных к поверхности формваровой пленки и друг к другу. Кокки в био пленке объединены рыхлым внеклеточным веществом (полисахаридные фибриллы и внеклеточная ДНК). Признаками образования истинной био пленки в отличие от колоний микроорганизмов на агаре является наличие внеклеточного матрикса, а также адгезия - образование био пленки (обратимая и необратимая стадии) [3]. Данные признаки обнаруживаются и при микроскопии моделей био пленок (рис. 3). Морфологические исследования показывают, что образцы био пленок, которые культивировали с доксициклином в присутствии 1000 мкг/мл БАВ (2, 3 препараты) имеют признаки более обширного разрушения по сравнению с био пленками, подвергшимися воздействию только доксициклина. Доксициклин в присутствии триптофана и цинка аспартата вызывал выраженную деградацию био пленки, деформацию бактериальных клеток, отсутствие клеток в стадии деления и исчезновение экзополисахаридного матрикса.

ХТТ тест выявил следующие закономерности: МИК доксициклина для био пленок *S. aureus*, *S. haemolyticus* 1200 мкг/мл; МИК доксициклина с триптофаном 1000 мкг/мл \leq 600 мкг/мл; МИК доксициклина с цинка аспартатом 1000 мкг/мл \leq 600 мкг/мл; МИК доксициклина в присутствии смеси триптофана 1000 мкг/мл и цинка аспартата 1000 мкг/мл \leq 600 мкг/мл. Комбинация доксициклина с триптофаном, цинка аспартатом, смесью триптофана и цинка аспартата 1000 мкг/мл в 2 раза повышает чувствительность *S. aureus*, *S. haemolyticus* в составе био пленок (рис. 4, табл. 1).

Результаты данного исследования показывают, что БАВ (триптофан и цинка аспартат) напрямую или через адьювантный эффект повышают активность доксициклина по отношению к планктонным и их био пленочным формам *S. aureus* и *S. haemolyticus*. Степень повышения чувствительности к доксициклину зависит от вида микроорганизма, его формы существования (планктонная или био пленочная), комбинации БАВ (триптофан, цинка аспартат, смесь) и концентрации БАВ. Также необходимо отметить отсутствие синергетических эффектов триптофана и цинка аспартата (комбинация 4) в повышении эффективности антибактериального эффекта доксициклина по отношению к планктонной форме *S. aureus* и его вероятное наличие по отношению к планктонной форме *S. haemolyticus*



Рис. 4. ХТТ анализ в модификации с 1% резазурином при экспозиции 3 часа

Таблица 1. Эффект добавления БАВ (1000 мкг/мл) на чувствительность к доксициклину *S. aureus*, *S. haemolyticus* в составе биопленок при экспозиции 60 минут

Состав биопленки	Контроль (м/о без препаратов)	1. Дох 1200/600 мкг/мл	2. Дох+Трп 1200/600 мкг/мл	3. Дох+ЗА 1200/600 мкг/мл	4. Дох+Трп+ЗА 1200/600 мкг/мл
N	3	3	3	3	3
<i>S. aureus</i>	P	C*/P#	C*/C*	C*/C*	C*/C*
<i>S. haemolyticus</i>	P	C*/P#	C*/C*	C*/C*	C*/C*
<i>S. aureus</i> + <i>S. haemolyticus</i>	P	C*/P#	C*/C*	C*/C*	C*/C*

Примечание: P – розовый цвет; C – синий цвет; достоверные изменения в сравнении с контролем (*); с группой 2, 3, 4 мкг/мл (#)

Установленные закономерности могут быть использованы в качестве теоретической основы для разработки способов повышения эффективности АМП в терапии бактериальных инфекций, биопленочных инфекций (непосредственно тканевых и опосредованных инфекций, связанных с колонизацией патогенов на поверхности медицинских устройств и катетеров). А также для более четкого понимания функционирования и роли микробных биопленок в течении инфекционных процессов.

Выводы

1. Исследуемые клинические изоляты: *S. aureus* 2738 и *S. haemolyticus* 2642 способны образовывать биопленки.
2. Триптофан и цинка аспартат в концентрации 2 мкг/мл повышают антимикробную активность доксициклина по отношению к планктонным формам *S. aureus* и *S. haemolyticus*.
3. Триптофан и цинка аспартат в концентрации 1000 мкг/мл по результатам изображений ПЭМ и ХТТ анализа способствуют разрушению биопленок *S. aureus* и *S. haemolyticus*.

Литература (references)

1. Артюх Т. В. Особенности резистентности клинических изолятов *E.coli* и *C.albicans* образующих биопленку // Вестник Витебского Государственного Медицинского Университета. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 46-54. [Artjuh T.V. Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Medicinskogo Universiteta. Vitebsk State Medical University Bulletin. – 2021. – V.20, N1. – P. 46-54. (in Russian)]

2. Головин С.Н., Титова С.В., Симонова И.Р. Способ получения образцов биоплёнок холерных вибрионов для исследования методом трансмиссионной электронной микроскопии // Патент РФ на изобретение №218.016.7736 Опубликовано 02.08.2018. Бюллетень №22. [Golovin S.N., Titova S.V., Simonova I.R. Sposob polucheniya obrazcov biopljonok holernyh vibriionov dlja issledovaniya metodom transmissionnoj jelektronnoj mikroskopii. Method for obtaining samples of biofilms of *Vibrio cholerae* for study by transmission electron microscopy // Patent of Russian Federation N218.016.7736. Publication 02.08.2018. Bulletin N22. (in Russian)]
3. Каркимбаева Г.А. Биопленка, как один из факторов высокой вирулентности микроорганизмов, выделенных из системы корневых каналов у детей // Вестник Казахского Национального Медицинского Университета. – 2014. – №2. – С. 153-157. [Karkimbaeva G.A. *Vestnik Kazahskogo Nacional'nogo Medicinskogo Universiteta*. Bulletin of the Kazakh National Medical University. – 2021. – N2. – P. 153-157. (in Russian)]
4. Марданова А.М. Биопленки: основные принципы организации и методы исследования. – Казань: Инстит. фонд. мед. и биол., 2016. – 44 с. [Mardanova A.M. Bioplenki: osnovnye principy organizacii i metody issledovaniya. Biofilms: basic principles of organization and research methods. – Kazan: Institute. fund. med. and biol., 2016. – 44 p. (in Russian)]
5. Тапальский Д.В., Бильский И.А. Определение чувствительности к антибиотикам методом микроразведений в бульоне: модификация, доступная для всех // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия – 2017. – Т. 20, № 1. – С. 62-67. [Tapal'skij D.V., Bil'skij I.A. "*Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*". *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija* . – 2017. – Vol. 20, N1. – P. 62-67. (in Russian)]
6. Chen D. et al. Characteristics and influencing factors of amyloid fibers in *S. mutans* biofilm // *AMB Express*. – 2019. – Vol. 9, N1. – P. 1145-1156.
7. Chen X. Influence of biofilm growth age, media, antibiotic concentration and exposure time on *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* biofilm removal in vitro // *BMC Microbiology*. 19.12.21. URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7444035/>.
8. Idrees M. Multimodal Role of Amino Acids in Microbial Control and Drug Development // *Antibiotics*. 21.12.21. URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7345125/>.
9. Gallego-Hernandez A.L. et al. Upregulation of virulence genes promotes *Vibrio cholerae* biofilm hyperinfectivity // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2020. – V. 117, N20 – P. 11010-11017.
10. Teresa G.G. Antibiotic resistance: Time of synthesis in a post-genomic age // *Computational and Structural Biotechnology Journal*. – 2021. – V.19. – P. 3110-3124.

Информация об авторах

Артюх Татьяна Валерьевна – магистр медицинских наук, ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. С.И. Гельберга, Гродненский Государственный Медицинский Университет. E-mail: taniaartsikh@gmail.com

Шейбак Владимир Михайлович – доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. С.И. Гельберга, Гродненский Государственный Медицинский Университет. E-mail: vsheibak@gmail.com

Островская Оксана Борисовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. С.И. Гельберга, старший научный сотрудник группы морфологии с электронной микроскопией научно-исследовательской лаборатории, Гродненский Государственный Медицинский Университет. E-mail: Astrowskaja@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ОБЗОРЫ

УДК 612.82

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.6 EDN: DGHYWC

ПЕПТИДНЫЕ СИГНАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ КОСТИСТЫХ РЫБ КАК НОВАЯ МОЛЕКУЛЯРНАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ НЕЙРОФАРМАКОЛОГИИ© Хохлов П.П.¹, Байрамов А.А.^{1,2}, Блаженко А.А.¹, Бычков Е.Р.¹, Лебедев А.А.¹, Казаков С.В.¹, Шабанов П.Д.¹¹Отдел нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия.²Институт эндокринологии, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2*Резюме*

Цель. Провести анализ значимости пептидных сигнальных систем у костистых рыб как новая молекулярная модель для экспериментальной нейрофармакологии.

Методика. Литературный поиск проводили в международной базе данных PubMed и в отечественной электронной библиотеке научных публикаций eLIBRARY.RU по ключевым словам.

Результаты. В последние десятилетия благодаря развитию филогеномики сложились новые представления об эволюции позвоночных животных и о гомологии пептидных сигнальных систем в пределах позвоночных, о схожести и различиях молекулярного строения в пределах позвоночных. Сравнительное секвенирование сигнальных пептидов и кодирующих их генов позволило сделать выводы о родстве пептидных систем и происхождении их в эволюции от одних предковых молекулярных систем в пределах позвоночных животных.

Заключение. Отмечается высокий уровень сходства в молекулярном строении сигнальных пептидов и соответствующих рецепторов приводит к выводу о перспективности использования представителей костистых рыб в качестве модельных организмов для изучения пептидных сигнальных систем в качестве фармакологических мишеней. При этом следует учитывать различия в физиологических эффектах действия сигнальных пептидов у рыб с одной стороны и человека и высших млекопитающих – с другой.

Ключевые слова: межклеточные сигнальные системы, нейропептиды, костистые рыбы

PEPTIDE SIGNALING SYSTEMS IN TELEOST FISH ARE NEW MOLECULAR MODELS FOR EXPERIMENTAL NEUROPHARMACOLOGY.Khokhlov P.P.¹, Bairamov A.A.^{1,2}, Brazhenko A.A.¹, Bychkov E.R.¹, Lebedev A.A.¹, Kazakov S.V.¹, Shabanov P.D.¹¹Institute of Experimental Medicine, 12, Acad. Pavlov St., 197376, St. Petersburg, Russia²FSBI "Almazov National Medical Research Centre", 2, Akkuratova St., 197341, St. Petersburg, Russia*Abstract*

Objective. The review material analyzes on the significance of peptide signaling systems in teleost fish as a new molecular model for experimental neuropharmacology.

Results. In recent decades, due to the development of phylogenomics, new ideas about the evolution of vertebrates and about the homology of peptide signaling systems within vertebrates, about the similarities and differences in molecular structure within vertebrates, have developed. Comparative sequencing of signal peptides and the genes encoding them made it possible to draw conclusions about the relationship

of peptide systems and their evolutionary origin from the same ancestral molecular systems within vertebrates.

Conclusion. A high level of similarity in the molecular structure of signal peptides and corresponding receptors is noted, which leads to the conclusion that the use of bony fish representatives as model organisms for studying peptide signal systems as pharmacological targets is promising. In this case, one should take into account the differences in the physiological effects of signal peptides in fish, on the one hand, and in humans and higher mammals, on the other.

Keywords: intercellular signaling systems, neuropeptides, bony fish

Введение

Основания для проведения настоящего анализа проблемы лежат в двух плоскостях. Во-первых, новым направлением в нейрофармакологии является интерес к нейропептидным сигнальным системам как мишеням для фармакологического воздействия [19]. Это направление можно считать относительно новым по сравнению с традиционными мишенями в нейрофармакологии системам низкомолекулярных или конвенциональных нейротрансмиттеров [36]. Такими традиционными мишенями в нейрофармакологии считают классические нейротрансмиттеры: ацетилхолин, дофамин, аминокислоты [26]. Также мишенями служат рецепторы и транспортеры вышеуказанных нейротрансмиттеров [18].

К настоящему времени накоплены многочисленные данные об эффективности и перспективности фармакологического воздействия именно на модулирующие нейропептидные системы, которые осуществляют «тонкую настройку» (англ. Finetuning) в процессах межнейрональной регуляции [24]. В настоящее время нейропептидные и нейрогормональные сигнальные системы интенсивно исследуются с позиции физиологии, нейроэндокринологии и нейрофармакологии. особый интерес вызывают пептидные сигнальные системы, которые отвечают за тонкую регуляцию (нейромодуляцию) самых разнообразных нейрофизиологических процессов: реакции на стресс, механизмах подкрепления, регуляции пищевого поведения и др.[14]. Многие гормоны также играют роль нейромодуляторов и, поэтому, есть основания включить их в рассмотрение[8].

Следует отметить существующую в литературе некоторую неопределенность в терминологии. Мы при настоящем рассмотрении понимаем под нейротрансмиттерными системами молекулярные системы, которые передают через синапс-потенциал действия в отличие от нейромодуляторов, которые стимулируют или ингибируют (одним словом модулируют) передачу этого потенциала действия [8]. Особо следует рассматривать серотонинэргические системы с их «объемным» выбросом серотонина. В настоящем обзоре сознательно не рассматриваются нейротрансмиттерные пептидные системы опиоидной группы, фармакология которых детально исследованы и лежит вне рамок рассматриваемых вопросов [35].

Другим основанием для настоящего анализа данных литературы был вопрос о расширении спектра модельных организмов для исследований в области экспериментальной фармакологии[17]. В настоящее время поле деятельности экспериментальной нейрофармакологии расширяется в отношении перечня экспериментальных животных для исследований помимо традиционных лабораторных грызунов и приматов[29]. В обиход экспериментаторов входят низшие позвоночные – рыбы и амфибии[10].

В течение двух десятилетий настоящего столетия представители инфракласса костистых рыб Teleostes стали излюбленными объектами для экспериментальных исследований в многочисленных областях биомедицины [15, 16, 42]

Возникает естественный вопрос, насколько экспериментальные данные, полученные в экспериментах на рыбах можно переносить на человека и высших млекопитающих (англ. Readacross) [11, 29, 37]. В данном краткой обзоре сделана попытка суммировать данные литературы о сходстве и различиях строения и физиологических функций сигнальных пептидов у представителей костистых рыб с одной стороны и высших млекопитающих. Также авторы ставили перед собой задачу дать оценку возможности и широты использования представителей Teleostes в экспериментальных исследованиях нейропептидных систем и переноса выводов на клиническую область.

Цель исследования – анализ значимости пептидных сигнальных систем у кости Рисстых рыб как новая молекулярная модель для экспериментальной нейрофармакологии.

Костистые рыбы в качестве модельных организмов

Группа костистых рыб (Teleostes) представляет собой инфракласс позвоночных животных, который включает почти 90% всех видов позвоночных (Vertebrates) [13]. Последние десятилетия представители этой группы стали излюбленными объектами для экспериментальных исследований в биологии развития, молекулярной генетики, экологической токсикологии и других отраслей биомедицины [2]. Особенно большое распространение в качестве модельных организмов получили *Danio rerio* (англ. Zebra fish) [6] золотая рыбка *Carassius auratus* [32]. И японская рисовая рыба *Oryzias latipes* (англ. medaka) [13].

К настоящему времени *D.rerio* можно считать одним из наиболее досконально и всесторонне изученных видов низших позвоночных [7, 27]. Выбор был определен относительно коротким жизненным циклом, высокой плодовитостью до 200 икринок на самку, а главное – наличие прозрачной личинки, что позволяет проследить судьбу отдельной клетки в ходе раннего эмбриогенеза [45]. Для сравнительного анализа важно и ценно, что у *D.rerio* к настоящему времени полностью расшифрован и секвенирован геном [33].

Вторым столь же подробно исследованным представителем костистых рыб следует считать многочисленные породы золотой рыбки *C.auratus* [34]. У этого вида также полностью секвенирован геном [9].

И *D.rerio* и *C.auratus* представляют собой в определенной степени родственные виды. Оба вида принадлежат к одному семейству карповых (Табл.1) *Cyprinidae* [13]. Семейство, в свою очередь, относится к отряду карпообразных *Cypriniformes*, согласно современной систематике рыб, группе *Ostariophysi*, когорте *Otomorpha* [9].

Таблица 1. Виды костистых рыб, используемые в качестве модельных организмов

Латинское название	Русское название	Англоязычное название	Отряд и семейство
<i>Danio rerio</i>	-	Zebrafish	Cypriniformes, Cyprinidae
<i>Carassius auratus</i>	Золотая рыбка	Goldfish	Cypriniformes, Cyprinidae
<i>Oryzias latipes</i>	Японская рисовая рыбка,	Medaka	Beloniformes, Adrianichthyidae
<i>Brama brama</i>	Морской лещ	Atlantic bream	Perciformes, Bramidae
<i>Dicentrarchus labrax</i>	Лаврак	European sea bass	Perciformes. Moronidae
<i>Scomber japonicus japonicus</i>	Тихоокеанская скумбрия	Chubb macherel	Scombriformes, Scombridae
<i>Oreochromis mossambica</i>	Тилapia	Tilapia	Perciformes, Cychlida
<i>Veraspermooseru</i>	Камбала	Flounder	Pleuronectiformes, Pleuronictidae

Японская рисовая рыбка или медака *Oryzias latipes* относится, согласно современной систематике костистых рыб, к когорте *Euteleostes*, отряду сарганообразных (*Beloniformes*), семейству *Adrianichthyidae* [17] (табл. 1). Одновременно интенсивно исследуют физиологию, биохимию и токсикологию рыб, относящихся к видам, которые разводят в условиях аквакультуры [21]. Это морской лещ *Bramabrama* (англ. *Atlanticbrame*), лаврак *Dicentrarchus labrax* (англ. *Europeanbass*) и ряд других видов. Виды рыб, активно используемые в аквакультуре, относятся к отряду окунеобразных – *Perciformes*. И скумбриевых – *Scombriformes* [12].

Возможности использования представителей костистых рыб в качестве новых модельных организмов и правомочность переноса полученных на рыбах выводов на высших млекопитающих и человека в последние десятилетия получили основательное теоретическое обоснование. Это, прежде всего, достижения новой области эволюционной генетики – филогеномики [33], и на основе филогеномики формирование новых представлений об эволюции и родственных отношениях в пределах группы позвоночных животных [41].

Экспериментальной фактической базой для создания филогеномики послужили данные о строении геномов различных позвоночных животных [5], и, в особенности сравнительный анализ нуклеотидных последовательностей – секвенирование целых геномов и так называемое «выстраивание» (англ. alignment) отдельных гомологичных генов и целых геномов [25].

Сравнительный анализ геномов привел к молекулярно-биологическому подтверждению о монофилетическом происхождении (происхождению из единого корня в эволюции) всех позвоночных животных и, соответственно, гомологии многих генов, в том числе кодирующих сигнальные пептиды и их рецепторы [33]. На рис. 1 отражены наиболее общепринятые современные представления о происхождении и дивергентной эволюции позвоночных животных в виде так называемого кладистического дерева на основании данных филогеномики.

Параллельно с данными о сходстве целых геномов и филогенетических отношениях в пределах позвоночных накоплены многочисленные фактические данные о сходстве первичной молекулярной структуры, а именно последовательности аминокислотных остатков у гормонов, сигнальных пептидов, их специфических рецепторов в пределах всех позвоночных животных [31]. То же утверждение справедливо для соответствующих генов, кодирующих указанные пептиды, гормоны и их рецепторы [1]. В частности, установлено сходство грелиновой сигнальной системы в пределах позвоночных [43]. Более того, предложена кладистическая схема параллельной коэволюции пептидов прогрелинов и их специфических рецепторов GHS-R (growth hormone secretagogue receptor) [43].

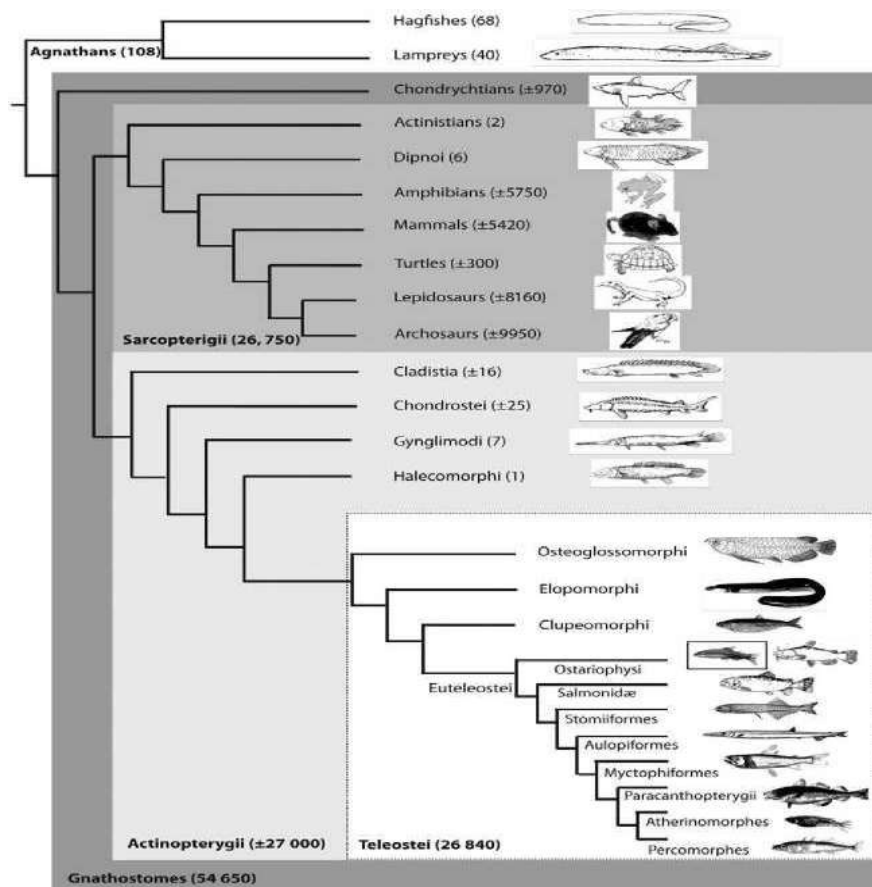


Рис. 1. Схема эволюции позвоночных животных на основании данных филогеномики (по Chen Q. at al., 2015, с изменениями)

Проведены сравнительные исследования результатов секвенирования генов сигнальной системы орексина [40], системы кисспептинов [22] и ряда других пептидных гормонов и сигнальных пептидов (табл.2, рис. 2-4.). Обращает на себя внимание наличие у представителей Teleostes подчас многочисленных изоформ практически для всех изученных пептидных гормонов и сигнальных пептидов (табл.2). Этот факт требует отдельного объяснения и важен для

интерпретации полученных экспериментальных данных при работе над сигнальными системами. Объяснение лежит в сфере современного понимания происхождения и эволюции позвоночных животных в целом и костистых рыб в частности.

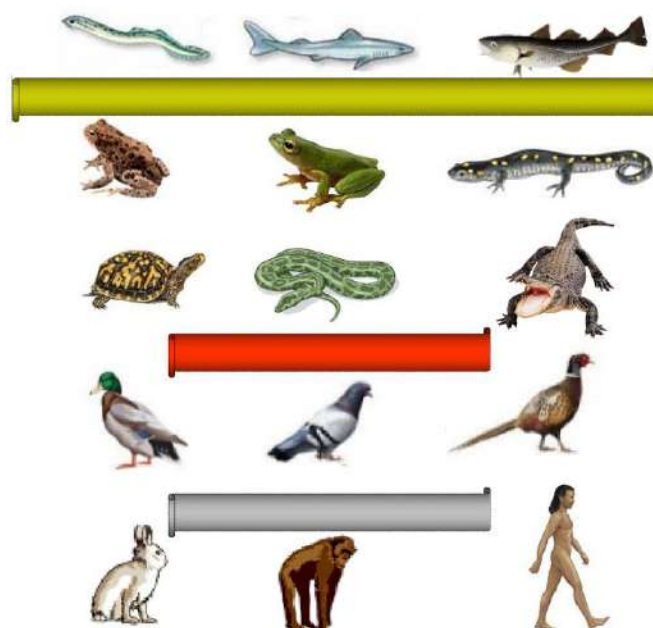


Рис. 2. Распространение грелиновой системы Ghr-GHSR в пределах позвоночных животных (из Tine M. et al., 2016, с дополнениями)

Таблица 2. Основные пептиды, гомологичные для костистых рыб и млекопитающих

Человек/грызуны			Костистые рыбы		
Пептид	Физиологические функции (основные)	Гены	Ортолог/паролог	Физиологические функции (основные)	Гены
Окситоцин	Регуляция родовой деятельности	<i>oxl</i>	Вазотоцин/изотоцин	Регуляция ионного равновесия	<i>itnp</i>
Вазопрессин	Тонус сосудов	<i>avp</i>	Вазотоцин/изотоцин	-	<i>avpr</i>
Грелин	Регуляция пищевого поведения, регуляция эмоциональной сферы	<i>ghrl</i>	Грелин	Регуляция пищевого поведения, регуляция эмоциональной сферы	<i>ghrh</i>
Орексин	Пищевое поведение	<i>orx1</i>	Орексин	Пищевое поведение	<i>hcrt</i>
Кисспептин	Мотивация полового поведения	<i>kiss</i>	Кисспептин	Мотивация полового поведения	<i>kiss1</i> <i>kiss2</i>
Лептин	Пищевое поведение	<i>lep</i>	Лептин	Пищевое поведение	<i>lepa</i> <i>lepb</i>
Ксенин	-		Ксенин	-	
Гонадотропин-рилизинг гормон	Регуляция гаметогенеза и репродуктивного цикла	<i>gnrh</i>	Гонадотропин-рилизинг гормон	Регуляция гаметогенеза и репродуктивного цикла	<i>gnrh1</i> <i>gnrh2</i> <i>gnrh3</i> <i>gnrh4</i>

Согласно современным представлениям происхождение и эволюция костистых рыб Teleostes связана с тремя последовательными этапами (англ. rounds) полной дубликации генома (англ. Whole genome duplication – WGD) [23]. В результате этого образовано по несколько копий гомологичных генов. Точнее первый и второй раунды (1R и 2R) связывают с возникновением и

дальнейшей эволюцией позвоночных животных в целом, тогда как третий раунд (3R) дупликации целого генома (WGD) связывают с происхождением именно группы Teleostes [30]. По мнению генетиков явление WGD приводит к появлению нескольких одинаковых генных копий, которые в ходе дальнейшего эволюционного процесса могут претерпевать мутации и давать несколько генетически сходных изоформ [38]. В отдельных группах костистых рыб, например у карповых в эволюции происходили как дальнейшие WGD, так и дупликации отдельных групп генов [33]. Таким образом, семейство карповых рыб, к которым относятся *D. rerio* и золотая рыбка, с точки зрения генетики следует считать полиплоидными организмами.

Что касается высших позвоночных, а именно млекопитающих, то они в ходе эволюции под действием естественного отбора теряли наименее эффективные изоформы генов и соответствующих пептидов и их рецепторов [25].

Сравнительный генетический анализа генов пептидных гормонов и сигнальных пептидов и анализ итогов секвенирования генов пептидов и их рецепторов привели к представлению о монофилетическом происхождении пептидных сигнальных систем в пределах группы позвоночных животных [30]. Такие представления подразумевают наличие гипотетической предковой формы (англ. Commonancestor) у наиболее примитивных позвоночных. Последующую эволюцию пептидных систем связывают параллельно с дивергентной эволюцией самих позвоночных животных (рис. 3). Предложена филогенная схема в форме кладистического древа кисспептинов [44] (рис. 4). Сформированы представления о параллельной «коэволюции» грелиновых пептидов и соответствующих селективных рецепторов GHS-R в пределах позвоночных животных, начиная от низших позвоночных – круглоротых и заканчивая высшими млекопитающими [43].

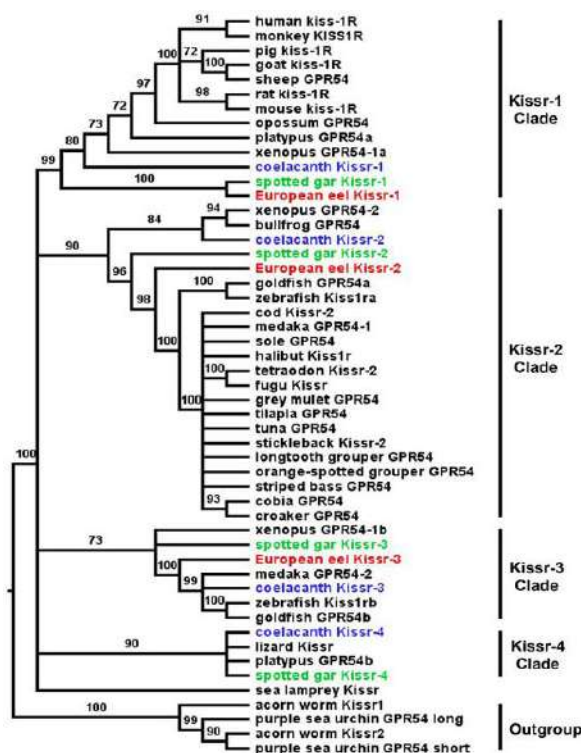


Рис. 3. Эволюционное древо рецепторов кисспептинов (из Pasquier J. et al., 2012, с изменениями)

Важной особенностью костистых рыб является наличие в их геномах многочисленных дупликаций [30], что, в частности, отличает их от традиционных лабораторных млекопитающих: мыши, крысы и т.п. Например, геномы *D. rerio*, *S. auratus*, *D. labrax*, *V. brama* содержат *kiss1* и *kiss2*, *kiss3* и *kiss4*, которые кодируют соответственно две формы пептида кисспептина [40] (табл. 2). Обе формы выполняют у рыб различные физиологические функции.

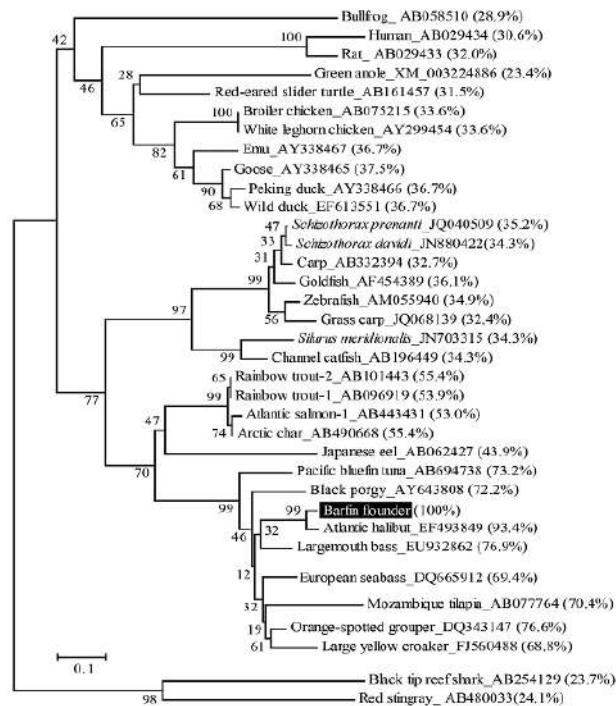


Рис. 4. Филогенетическое древо грелиновой сигнальной системы [44]

У *D. rerio* и ряда других представителей инфракласса Teleostes подробно прослежено формирование в онтогенезе функциональных осей гипоталамус – гипофиз – интергенитальная железа (гомолог надпочечников у рыб) и гипоталамус – гипофиз – гонады (рис. 5).

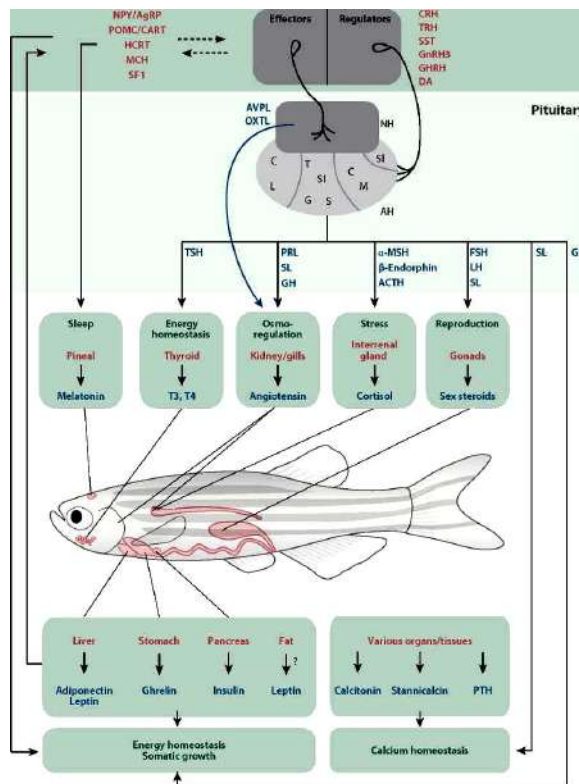


Рис. 5. Блок-схема эндокринной системы *D. rerio* (по Lohra Hammerschmidt, 2011, с изменениями)

Также важно ответить на вопрос, насколько перспективно использование модельных представителей костистых рыб для экспериментальной фармакологии и, с другой стороны, насколько правомочен результат, полученный на рыбах, на высших млекопитающих и человеке (англ. Readacross). В наших исследованиях мотивационного поведения у рыб *Danio rerio* и крыс Вистар прослеживали схожие поведенческие паттерны на действия аналогов кисспептина (рис. 6) [1, 39].

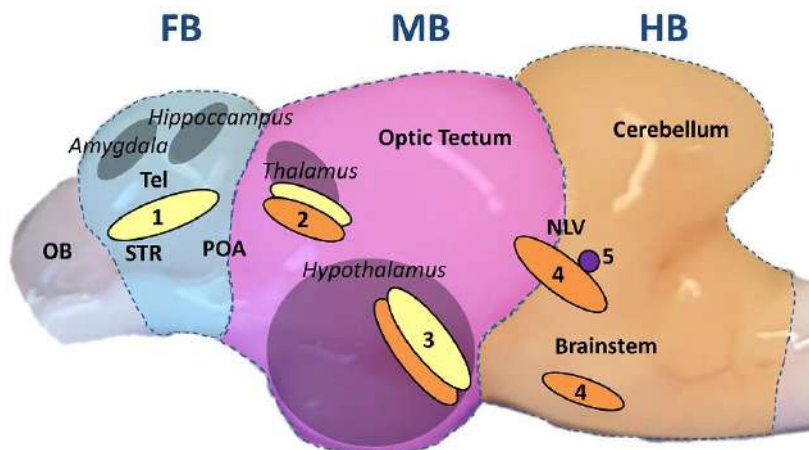


Рис. 6. Схема лимбической системы костистой рыбы *Coregonus* (по Mfirtirel-Ribera, 2020, с дополнениями). Условные обозначения: RB – передний мозг, MB – средний мозг, HB – задний мозг, OB – обонятельные луковицы, TEL – конечный мозг, POA – преоптическая область. Моноаминергические системы обозначены желтым

Для ответа на эти вопросы целесообразно рассмотреть применение моделей-рыб в смежных областях: молекулярной генетики, биологии развития, экологической токсикологии.

Для оценки соответствия результатов, полученных на рыбах, для клинической фармакологии важно охарактеризовать следующие вещи: 1) Сходство межклеточных сигнальных систем в пределах всех позвоночных. 2) Сходство и различия в физиологической реакции в ответ на активацию определенных рецепторов. 3) Все рецепторы пептидов принадлежат к группе G-протеин сопряженных рецепторов (GPCR), имеют одинаковое доменное строение в пределах всех позвоночных животных. 4) Рецепторы пептидных сигнальных систем демонстрируют значительное сходство в последовательностях нуклеотидов и аминокислот соответственно в ДНК и белках, демонстрируют высокую степень эволюционного консерватизма. При этом физиологический ответ при активации гомологичных рецепторов может различаться у низших позвоночных и млекопитающих.

Выводы

1. Анализ данных о молекулярном строении сигнальных пептидов и их рецепторов свидетельствует о высокой степени сходства молекулярного строения в пределах позвоночных животных и об теоретической обоснованности использования представителей костистых рыб в качестве модельных организмов в экспериментальной фармакологии.
2. Характерную особенность пептидных сигнальных систем костистых рыб состоит в наличии нескольких изоформ пептидов. Кодирование этих изоформ обеспечивается несколькими копиями генов в результате их предшествующей дупликации.
3. Использование низших позвоночных, в частности костистых рыб, в качестве модельных организмов для исследования пептидных сигнальных систем и экстраполяция полученных выводов на высших млекопитающих и человека получает теоретическое обоснование на основе данных современной молекулярной генетики и филогеномики.

4. Требуется дальнейшего сравнительного анализа оценка поведенческих реакций рыб в экспериментальных условиях и соотнесение паттернов поведения с паттернами поведения лабораторных грызунов.

Литература (references)

1. Лебедев А.А., Блаженко А.А., Гольц В.А. и др. Действие аналогов кисспептина на поведение *danio rerio* // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2022. – Т.20, №2. – С. 201-210. [Lebedev A.A., Blazhenko A.A., Golc V.A. i dr. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2022. – V.20, N2. – P. 201-210. (in Russian)]
2. Amsterdam A., Hopkins N. Mutagenesis strategies in zebrafish for identifying genes involved in development and disease // *Trends Genet.* – 2006. – V.22, № 9. – P.473-478.
3. Barcellos L.J.G., Koakoski G., Da Rosa J.G.S., Ferreira D., Barreto R.E., Giaquinto P.C., Volpato G.L. Chemical communication of predation risk in zebrafish does not depend on cortisol increase // *Scientific Reports.* – 2014. – V.4. – P. 5076.
4. Blazhenko A.A., Khokhlov P.P., Tissen I.Y. et al. Benzodiazepine tranquilizers abolish the stress-induced increase of the brain ghrelin level in *DANIO RERIO* // *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* – 2020. – V.18, №4. –P. 327-332.
5. Blomme T., Vandepoele K., De Bodt S. et al. The gain and loss of genes during 600 million years of vertebrate evolution // *Genome Biol.* – 2006. – V.7, №5. – P. R43.
6. Bovenkerk B., Kaldewaij F. The use of animal models in behavioural neuroscience research // *Current Topics in Behavioral Neurosciences.* – 2015. – V.1. – P. 17-46.
7. Burbidge S., Stewart I., Placzek M. Development of the neuroendocrine hypothalamus // *Comprehensive Physiology.* – 2016. – V.13, N2. – P. 623-643.
8. Chandrasekar G., Lauter G., Hauptmann G. Distribution of corticotropin-releasing hormone in the developing zebrafish brain // *Journal of Comparative Neurology.* – 2007. – V.505, N4. – P. 337-351.
9. Chen D., Zhang Q., Tang W., Huang Z. et al. The evolutionary origin and domestication history of goldfish (*Carassius auratus*) // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* – 2020. – V.117, N47. – P. 29775-29785.
10. Collin J., Martin P. Zebrafish as a Research Organism: *Danio rerio* in Biomedical Research // *Basic Science Methods for Clinical Researchers.* – 2017. – P. 235-261.
11. Colwill R.M., Creton R. Imaging escape and avoidance behavior in zebrafish larvae // *Reviews in the Neurosciences.* – 2011. – V.22, N1. – P. 63-73.
12. Diaz-Regueira S., Anadin R. Central projections of the vagus nerve in chelon labrosus risso (Teleostei, O. Perciformes) // *Brain, Behavior and Evolution.* – 1992. – V.40, N6. –P. 297-310.
13. D'Angelo L., Lossi L., Merighi A., de Girolamo P. Anatomical features for the adequate choice of experimental animal models in biomedicine: I. Fishes // *Annals of Anatomy.* – 2016. – V.205. – P. 75-84.
14. Daskalakis N.P., Yehuda R., Diamond D.M. Animal models in translational studies of PTSD // *Psychoneuroendocrinology.* – 2013. – V.38, N6. – P. 1895-1911.
15. de Abreu M.S., Friend A.J., Demin K.A. et al. Zebrafish models: do we have valid paradigms for depression? // *Journal of Pharmacology Toxicology Methods.* – 2018. – V.94(Pt 2). –P. 16-22.
16. Devyashin A.S., Blazhenko A.A., Lebedev V.A. et al. Assessment of dose-dependent effects of anxiolytics of benzodiazepine structure with diazepam as an example in *Danio Rerio* // *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* – 2020. – V.18, N1. – P. 43-49.
17. Egan R.J., Bergner C.L., Hart P.C. et al. Understanding behavioral and physiological phenotypes of stress and anxiety in zebrafish // *Behavioural Brain Research.* – 2009. – V.205, N1. – P. 38-44.
18. Fleckenstein A.E., Volz T.J., Riddle E.L. et al. New insights into the mechanism of action of amphetamines // *Annual Review of Pharmacology and Toxicology.* – 2007. – V.47. – P. 681-698.
19. Franco R., Casadi V., Cortis A. et al. G-protein-coupled receptor heteromers: Function and ligand pharmacology // *British Journal of Pharmacology.* – 2008. – V.153, Suppl.1. – P. 90-98.
20. Fuentes R., Letelier J., Tajer B. et al. Fishing forward and reverse: Advances in zebrafish phenomics // *Mechanisms of Development.* – 2018. – V.154. –P. 296-308..
21. Gerlai R. Zebra fish: an uncharted behavior genetic model // *Behavior Genetics* – 2003. – V.33, N5. – P. 461-468.

22. Ho E.V., Shi C., Cassin J., He M.Y. et al. Reproductive Deficits Induced by Prenatal Anti-Mullerian Hormone Exposure Require Androgen Receptor in Kisspeptin Cells // *Endocrinology*. – 2021. – V.162, N12. – P. 1-23.
23. Hu C.K., Southey B.R., Romanova E.V. et al. Identification of prohormones and pituitary neuropeptides in the African cichlid, *Astatotilapia burtoni* // *BMC Genomics*. – 2016. – V.17, N1. – P.1-18.
24. Jamieson B.B., Nair B.B., Iremonger K.J. Regulation of hypothalamic corticotropin-releasing hormone neurone excitability by oxytocin // *Journal of Neuroendocrinology*. – 2017. – V.29, N11. e12532.
25. Kily L.J.M., Cowe Y.C.M., Hussain O. et al. Gene expression changes in a zebrafish model of drug dependency suggest conservation of neuro-adaptation pathways // *The Journal of Experimental Biology*– 2008. – V.211, N10. – P. 1623-1634.
26. Kofman O. The role of prenatal stress in the etiology of developmental behavioural disorders // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2002. – V.26, N4. – P. 457-470.
27. Krishnan J., Rohner N. Sweet fish: Fish models for the study of hyperglycemia and diabetes // *Journal of Diabetes*. – 2019. – V.11, N3. – P. 193-203.
28. Löhr H., Hammerschmidt M. Zebrafish in endocrine systems: recent advances and implications for human disease // *Annual review of physiology*. – 2011. – V.73. – P. 183-211.
29. Levin E.D., Chen E. Nicotinic involvement in memory function in zebrafish // *Neurotoxicology and Teratology*. – 2004. – V.26, N6. – P. 7310735.
30. Ludwig M., Stern J. Multiple signalling modalities mediated by dendritic exocytosis of oxytocin and vasopressin // *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. – 2015. – V.370, N1672. – P. 1-9.
31. Matsuda K., Azuma M., Kang K.S. Orexin System in Teleost Fish // *Vitamins and hormones*. – 2012. – V.89. – P. 341-361.
32. Maximino C., Marques De Brito T., De Mattos Dias C.A.G. et al. Scototaxis as anxiety-like behavior in fish // *Nature Protocols*. – 2010. – V.5, N2. – P. 221-228.
33. McCluskey B.M., Postlethwait J.H. Phylogeny of zebrafish, a “model species,” within *Danio*, a “model genus” // *Molecular Biology and Evolution*. – 2015. – V.32, N3. – P. 635-652.
34. Miyata S., Taguchi K., Maekawa S. Dendrite-associated opioid-binding cell adhesion molecule localizes at neurosecretory granules in the hypothalamic magnocellular neurons // *Neuroscience*. – 2003. – V.122, N1 – P. 169-181.
35. Mundinger T.O., Cummings D.E., Taborsky G.J. Direct stimulation of ghrelin secretion by sympathetic nerves // *Endocrinology*. – 2006. – V.147, N6. – P. 2893-2901.
36. Ninkovic J., Folchert A., Makhankov Y.V. et al. Genetic identification of AChE as a positive modulator of addiction to the psychostimulant D-amphetamine in zebrafish // *J Neurobiol*. – 2006. – V.66, N5. – P. 463-475.
37. Saverino C., Gerlai R. The social zebrafish: behavioral responses to conspecific, heterospecific, and computer animated fish // *Behavioural Brain Research*– 2008. – V. 191, N1. – P. 77-87.
38. Semmens D.C., Elphick M.R. The evolution of neuropeptide signalling: Insights from echinoderms // *Briefings in Functional Genomics*. – 2017. – V.16, N5. – P. 288-298.
39. Shabanov P.D., Blazhenko A.A., Devyashin A.S. et al. In search of new brain biomarkers of stress // *Research Results in Pharmacology*. – 2021. – V. 17, N1. –P. 41-46.
40. Sharf R., Sarhan M., Brayton C.E. et al. Orexin Signaling Via the Orexin 1 Receptor Mediates Operant Responding for Food Reinforcement // *Biological Psychiatry*. – 2010. – V.67, N8. – P. 753-760.
41. Spence R., Gerlach G., Lawrence C., Smith C. The behaviour and ecology of the zebrafish, *Danio rerio* // *Biological Reviews*. – 2008. – V.83, N1. –P. 13-34.
42. Stewart A., Wu N., Cachat J. et al. Pharmacological modulation of anxiety-like phenotypes in adult zebrafish behavioral models // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2011. – V.35, N6. – P. 1421-1431.
43. Tine M., Kuhl H., Teske P.R. et al. Diversification and coevolution of the ghrelin/growth hormone secretagogue receptor system in vertebrates // *Ecology and Evolution*. – 2016. – V.6, N8. – P. 2516-2535.
44. Um H.N., Han J.M., Hwang J.I. et al. Molecular coevolution of kisspeptins and their receptors from fish to mammals // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2010. – V.1200. – P.67-74.
45. Wilson K.S., Matrone G., Livingstone D.E.W. et al. Physiological roles of glucocorticoids during early embryonic development of the zebrafish (*Danio rerio*) // *Journal of Physiology*. – 2013. – V.591, N24. – P. 6209-6220.

Информация об авторах

Хохлов Платон Платонович – кандидат биологических, старший научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: platonkh@list.ru

Байрамов Алекбер Азизович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела нейрофармакологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», ведущий научный сотрудник Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: alekber@mail.ru

Блаженко Александра Александровна – младший научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: alexandrablazhenko@gmail.com

Бычков Евгений Рудольфович – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: ychkov@mail.ru

Лебедев Андрей Андреевич – доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: aalebedev-
iem@rambler.ru

Казаков Сергей Владимирович – аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: svkazakov@mail.ru

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 618.164-002

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.7 EDN: FUJNNZ

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

© Степанькова Е.А., Сухорукова А.О.

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

Цель. Изучить и проанализировать актуальные данные касательно современных подходов к терапии инфекций мочевых путей у беременных.

Методика. Проведение сбора и анализа литературных данных актуальных терапевтических подходов инфекций мочевых путей у беременных женщин.

Результаты. В данной статье собраны современные представления к лечению различных форм инфекций мочевых путей во время беременности, освещены вопросы рациональной антимикробной терапии, рассмотрены альтернативные методы лечения растительными препаратами.

Заключение. Инфекции мочевых путей являются распространенной соматической патологией во время беременности, их наличие может осложнять течение беременности, родов, послеродового периода, а также влиять на состояние плода и новорожденного. Своевременная постановка диагноза и начатое антибактериальное лечение может существенно снизить риск осложнений. Препаратами выбора являются антимикробные средства, которые должны подбираться с учетом антимикробной чувствительности и безопасности в конкретном триместре. Растительные уросептики, аскорбиновая кислота могут применяться для профилактики развития инфекций мочевых путей у беременных и служить дополнением к основной терапии.

Ключевые слова: беременность, бессимптомная бактериурия, лечение, антибактериальная терапия

MODERN VIEWS ON THERAPY OF URINARY TRACT INFECTIONS DURING PREGNANCY

Stepankova E.A., Suhorukova A.O.

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

Objective. To study and analyze the current data concerning current approaches to the therapy of urinary tract infections in pregnant women.

Methods. Literature data on the treatment of urinary tract infections during pregnancy were collected and analyzed.

Results. The paper presents current views on the issues of antibiotic therapy of urinary tract infections during pregnancy and reviews alternative therapies.

Conclusion. Thus, urinary tract infections are a pressing problem during pregnancy. The presence of infection can adversely affect the course of pregnancy, delivery, the postpartum period, as well as the condition of the fetus and the newborn baby, and its further development. Timely diagnosis and initial antibiotic treatment can significantly reduce the risk of complications. The drugs of choice are antimicrobials, which should be chosen with consideration for antimicrobial sensitivity, and also take into account safety in a particular trimester. Uroseptics, ascorbic acid can be used to prevent the development of urinary tract infections in pregnant women, as well as in addition to basic therapy.

Keywords: Urinary tract infections, pregnant, diagnostic, treatment, antibacterial therapy

Введение

Инфекции мочевых путей входят в число наиболее частых экстрагенитальных заболеваний у беременных. Симптомные заболевания (цистит, уретрит и пиелонефрит) мочевыделительной системы встречаются в 1-2% случаев. Бессимптомная бактериурия (ББ) у беременных встречается гораздо чаще, в 2-15% случаев [1]. Наличие инфекций мочевых путей во время беременности не проходит бесследно. Есть данные, свидетельствующие о том, что у женщин, имеющих в анамнезе ИМП во время беременности, могут развиться следующие осложнения: преэклампсия, анемия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преждевременные роды, субинволюция матки в послеродовом периоде, послеродовой эндометрит [1]. Существует риск рождения недоношенных детей, детей с задержкой внутриутробного развития и признаками внутриутробной инфекции, детей с нарушениями ментального развития [4, 5]. Доказано, что антибактериальная терапия бессимптомной бактериурии во время беременности положительным образом сказывается на профилактике развития гестационного пиелонефрита (риск снижается на 70-80%), уменьшается количество преждевременных родов [3, 13]. Согласно данным отечественного многоцентрового эпидемиологического исследования, было выявлено, что основными микроорганизмами, вызывающими инфекции мочевых путей у беременных, являются бактерии порядка *Enterobacterales* (89,3%) [7].

Терапией первой линии инфекций мочевых путей являются антибактериальные препараты. Важно отметить, что выбор антимикробного препарата должен происходить с учетом критериев безопасности и переносимости препаратов во время беременности FDA (Food and Drug Administration), а также с учетом данных антибактериальной чувствительности, так, согласно данным Европейской ассоциации урологов не следует назначать антимикробные препараты, резистентность к которым более 10-20% [9]. Цель антибактериальной терапии - достижение снижения концентрации уропатогена в моче или абактериурия. Однако следует помнить, что использование антибиотиков не только вопрос безопасности конкретной матери и конкретного плода. Использование антибиотиков – вопрос глобальной безопасности человечества. Последние данные (касательно этой проблемы), опубликованные в авторитетном научном журнале Lancet, указывают на то, что во всем мире от резистентных бактерий умирает больше людей, чем от ВИЧ (вируса иммунодефицита человека) или малярии. В 2019 году 1,27 млн. смертей были напрямую связаны с устойчивостью к антибиотикам, и еще 4,95 млн. смертей связаны с антимикробной резистентностью [14]. Эти факты говорят о том, что для профилактики проблемы антибиотикорезистентности современные врачи должны оптимально использовать противомикробные препараты, то есть назначать их, когда это действительно необходимо, а также учитывать данные мониторинга о чувствительности микроорганизмов [8].

По результатам отечественного многоцентрового эпидемиологического исследования, максимальную эффективность из пероральных препаратов против *E.coli* (наиболее частого каузативного агента при ИМП) показали фосфомицин (95,9%) и нитрофурантоин (100%), цефепим (92,7%), цефотаксим (92,7%), цефтазидим (92,7%); из группы парентеральных препаратов – эртапенем (99,5%), меропенем (99,5%), имипенем и амикацин (по 99,1% соответственно). Процент резистентных штаммов *E.coli* составил: для амоксициллина/клавуланата – 32,3%, ампициллина – 42,3%, триметоприма/сульфаметоксазола – 22,7% [7]. Согласно клиническим рекомендациям, чувствительность *E.coli* к амоксициллин/клавуланату составляет 68,2%, а к ампициллину - 49,8%, поэтому не рекомендуется прием данных антимикробных средств в случае неустановленной чувствительности [2].

Препараты группы пенициллинов, цефалоспоринов (фосфомицина трометамол и нитрофурантоин) считаются относительно безвредными для матери и плода и могут применяться для лечения инфекций нижних мочевых путей во время беременности. Максимальную антибактериальную активность на данный момент показали фосфомицин (3 г однократно на ночь) и нитрофурантоин (100 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней), кроме того, эти препараты создают высокую концентрацию в моче. Фосфомицин трометамол является препаратом выбора для лечения бессимптомной бактериурии и неосложненного цистита, он делает невозможной адгезию микробов к эпителию мочевого пузыря, характеризуется бактерицидным действием и отсутствием перекрестной устойчивости с другими антимикробными препаратами. Назначение фосфомицина трометамола возможно со второго триместра беременности [1]. В настоящий момент согласно клиническим рекомендациям Европейской ассоциации урологов, активно дискутируется вопрос о продолжительности антимикробной терапии и сравнивается однократный прием по сравнению с коротким курсом лечения. Считается, что однократный курс лечения имеет меньшее число

побочных эффектов, однако короткий курс антибактериальной терапии снижает риск рождения маловесных детей. Однако, стоит отметить, что общее количество научных данных, лежащих в основе этой рекомендации низкое [9]. Для терапии неосложненного уретрита, цистита, пиелонефрита и бессимптомной бактериурии используются пероральные формы препаратов. Парентеральное введение антибактериальных средств рекомендовано при лихорадке, неэффективности предыдущей терапии, наличии лекарственной устойчивости или невозможности приема пероральных форм препаратов; возможно проведение ступенчатой антибактериальной терапии [2]. В случае, если бактериурия сохраняется после нескольких курсов антибактериальной терапии, рекомендуется пролонгированное назначение антибиотиков на протяжении беременности для профилактики осложнений [2].

В последнее время появились данные, свидетельствующие о связи между использованием производных сульфида и нитрофурантоина и врожденными нарушениями (при назначении этих антимикробных препаратов в первом триместре беременности). Доказано, что женщинам с недостаточностью фермента глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы не следует назначать производные сульфида или нитрофурантоин, так как эти препараты могут способствовать гемолизу эритроцитов. Существуют данные, что в конце третьего триместра необходимо избегать триметоприм-сульфаметоксазола из-за потенциального риска развития билирубиновой энцефалопатии у ребенка после родов [11]. Нитрофурантоин также не рекомендован для применения в третьем триместре беременности из-за риска неонатальной гемолитической анемии [1, 4].

Доказано, что если у беременной есть высокий риск преждевременных родов в ближайшие 2 недели, то антибактериальная терапия амоксициллин/клавуланатом не рекомендуется из-за вероятности развития у новорожденного некротизирующего энтероколита [2]. В случае обнаружения в посевах мочи *Streptococcus group B*, пациентки должны получать внутривенную антибактериальную терапию во время родов в дополнение к назначенному лечению инфекций мочевых путей даже при условии пролеченной инфекции и наличия отрицательного посева мочи. Это необходимо для того, чтобы предотвратить развитие раннего сепсиса, который может возникнуть у младенцев женщин, колонизированных *Streptococcus group B* [12].

Следует отметить, что антибактериальная терапия гестационного пиелонефрита должна быть этиотропной, системной и длительной; обязательное условие – стационарное лечение, так как септические осложнения весьма нередки. Стартовое назначение антибактериальных препаратов, как правило, эмпирическое и поэтому должно основываться на региональных данных антибактериальной чувствительности микроорганизмов, критериях безопасности с учетом триместра беременности, а также данных о происхождении пиелонефрита. Препаратами выбора лечения гестационного пиелонефрита являются цефалоспорины II-III поколения (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон), амоксициллин/клавуланат – в случае выявленной чувствительности. Важно отметить, что фармакокинетические свойства данных антибиотиков позволяют им создавать высокую концентрацию в моче, паренхиме почек и сыворотке крови [1, 2]. Эффективность терапии оценивается через 48-72 часа и должна быть подвергнута коррекции в случае получения данных бактериологического исследования мочи касательно чувствительности выделенного уропатогена. В случае пиелонефрита у беременной, вызванного госпитальными полирезистентными штаммами, возможно назначение антибиотиков из группы резерва – карбапенемов (меропенем, эртапенем) в качестве монотерапии. При наличии обструкции верхних мочевых путей, гнойного воспаления и гнойного разрушения почки показана установка мочеточникового стента и хирургическое лечение [2].

В качестве противорецидивной терапии или в дополнении к основной антибактериальной терапии в случае инфекций мочевых путей можно применять растительные препараты на основе сока клюквы, препарат на основе травы золототысячника, лекарственного корня любистока и листьев розмарина обыкновенного, витамин С (аскорбиновую кислоту 100 мг) и D-маннозу. Считается, что их прием повышает эффективность антибактериальной терапии, предотвращает рецидивы [5, 6, 10].

Был проведен ряд масштабных исследований, в которых оценивалась эффективность препаратов растительного происхождения, витаминов (клюквенного сока, аскорбиновой кислоты (100 мг), препарата на основе травы золототысячника, лекарственного корня любистока и листьев обыкновенного розмарина) и изомера сахара в лечении и профилактике ИМП. Была отмечена эффективность приема клюквенного во время беременности, подтверждено снижение бактериурии на 57%, а также снижение вероятности возникновения инфекций мочевых путей на

41%. Установлено, что ежедневный прием 100 мг аскорбиновой кислоты позитивным образом влияет на профилактику развития инфицирования мочевых путей у беременных. Изучение эффектов применения препарата на основе травы золототысячника, лекарственного корня любистока и листьев обыкновенного розмарина продемонстрировали снижение частоты развития гестационного пиелонефрита в 1,5 раза при его фармакопрофилактическом применении. Мета-анализ подтвердил, что D-манноза также эффективна в профилактике ИМП, а также оказывает положительное влияние на выздоровление. Важно отметить, что использование уросептиков самостоятельно в качестве первой линии терапии является необоснованным и не рекомендуется [10].

Необходимо отметить, что для успешного лечения и снижения частоты рецидивов, беременным с ИМП показано обильное питье от 2000 до 2500 мл в сутки под контролем диуреза, а также опорожнение мочевого пузыря через каждые 3 часа [2]. Установлено, что высокая сексуальная активность, отсутствие мочеиспускания и гигиены области наружных половых органов после полового акта, а также неправильное направление вытирания области наружных половых органов (сзади наперед) увеличивают частоту развития инфекций мочевых путей у беременных [10].

Заключение

ИМП являются наиболее распространенной соматической патологией во время беременности, их наличие может осложнять течение беременности, родов, послеродового периода, а также влиять на состояние плода и новорожденного. Своевременная постановка диагноза и начатое антибактериальное лечение может существенно снизить риск осложнений. Препаратами выбора являются антимикробные средства, которые должны подбираться с учетом чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам и безопасности в конкретном триместре. Возможны различные варианты применения антибиотиков: пероральные и парентеральные формы, ступенчатая терапия. Растительные уросептики, аскорбиновая кислота могут применяться для профилактики развития рецидивов инфекций мочевых путей при беременности и являться дополнением к основной антибактериальной терапии. Гигиеническое поведение, обильное потребление жидкости и контроль диуреза также играют важную роль в профилактике и лечении ИМП.

Литература (references)

1. Ветчинникова О.Н., Никольская И.Г., Синякова Л.А. Инфекция мочевыводящих путей при беременности: учебное пособие. Москва, 2016 – 56 С. [Vetchinnikova O.N., Nikol'skaya I.G., Sinyakova L.A. *Infekciya mochevyvodyashchih putej pri beremennosti: uchebnoe posobie*. Urinary tract infections in pregnancy: uchebnoe posobie. Moskva, 2016 – 56 P. (in Russian)]
2. Инфекции мочевых путей при беременности. Клинические рекомендации. Москва, 2021 – 54 с. [*Infektsii mochevykh putej pri beremennosti. Klinicheskie rekomendatsii*. Urinary tract infections in pregnancy. Clinical guidelines Moskva, 2021 – 54 P. (in Russian)]
3. Капительный В.А. Инфекция мочевыводящих путей во время беременности // Архив акушерства и гинекологии им В.Ф. Снегирева. – 2015. – Т.2, №4. – С. 10-19. [Kaptil'nyi V.A. *Infektsiya mochevyvodyashchikh putej vo vremya beremennosti*. Urinary tract infections in pregnancy // *Arkhiv akusherstva i ginekologii im V.F. Snegireva*. Archives of Obstetrics and Gynecology. – 2015. – V2, N4. – P. 10-19. (in Russian)]
4. Козырев Ю.В., Густоварова Т.А. Бессимптомная бактериурия у беременных // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2011. – №4. – С. 36-42. [Kozyrev Yu.V., Gustovarova T.A. *Bessimptomnaya bakteriuriya u beremennykh*. Asymptomatic bacteriuria in pregnant women // *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. – 2011. – №4. – P. 36-42. (in Russian)]
5. Кононова И.Н., Кузина Т.В., Опарина О.С. Оптимизация терапии беременных с бессимптомной бактериурией // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т.20, №5. – С. 97-102. [Kononova I.N., Kuzina T.V., Oparina O.S. *Optimizatsiya terapii beremennykh s bessimptomnoi bakteriuriei*. Optimization of therapy for pregnant woman with asymptomatic bacteriuria // *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. – 2020. T.20, №5. – P. 97-102. (in Russian)]

6. Локшин К.Л. Сравнительная эффективность стандартной антибиотикотерапии и терапии препаратом Канефрон Н при бессимптомной бактериурии у беременных // Урология. – 2018. – №.3. – С. 62-65. [Lokshin K.L. *Sravnitel'naya effektivnost' standartnoi antibiotikoterapii i terapii preparatom Kanefron N pri bessimptomnoi bakteriurii u beremennykh*. Comparative effectiveness of standard antibiotic therapy and Canephron N asymptomatic bacteriuria in pregnant women // Urologiya. – 2018. – №.3. – P. 62-65. (in Russian)] 2018; 3:00–00.
7. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018» // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – V.21, №2. – С. 134-146. [Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnich A.V. et al. *Antibiotikorezistentnost' vozbuditelei vnebol'nichnykh infektsii mochevykh putei v Rossii: rezul'taty mnogotsentrovogo issledovaniya «DARMIS-2018»*. Antimicrobial resistance of pathogens causing community-acquired urinarytract infections in Russia: results of multicenter study "DARMIS-2018". Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. – 2019. – V21, N2. – P. 134-146. (in Russian)]
8. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. Москва, 2016 – 144 С. [*Strategiya i taktika ratsional'nogo primeneniya antimikrobnyykh sredstv v ambulatornoi praktike. Evraziiskie klinicheskie rekomendatsii*. Strategy and tactics for the rational use of antimicrobials in outpatient practice. Eurasian Clinical Guidelines. Moskva, 2016 – 144 P. (in Russian)]
9. European Association of Urology. Guidelines on the management of urinary and male genital tract infections. 2022 – P.78.
10. Ghouri F, Hollywood A, Ryan K. A systematic review of non-antibiotic measures for the prevention of urinary tract infections in pregnancy // BMC Pregnancy Childbirth. – 2018. – V.18, N1. – P. 1-10.
11. Habak PJ, Griggs, Jr RP. Urinary Tract Infection In Pregnancy. 2022 Jul 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 30725732.
12. Patras KA, Coady A, Babu P, Shing SR, Ha AD, Rooholfada E, Brandt SL, Geriak M, Gallo RL, Nizet V. Host Cathelicidin Exacerbates Group B *Streptococcus* Urinary Tract Infection // mSphere. – 2020. – V.5, N2.
13. Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Aug 7;(8):CD000490. doi: 10.1002/14651858.CD000490.pub3. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2019 Nov 25;2019(11): PMID: 26252501.
14. The Lancet. Antimicrobial resistance: time to repurpose the Global Fund. – 2022. – V.399, N10322. – P. 355.

Информация об авторах

Елена Александровна Степанькова – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ea-stepankova@yandex.ru

Анастасия Олеговна Сухорукова – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: anastasiasukhoruckova@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616-053.9+616.12

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.8 EDN: GISBEJ

СЛОЖНАЯ ПРОБЛЕМА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГЕРИАТРИЧЕСКИМИ СИНДРОМАМИ И ВЫСОКИМ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫМ РИСКОМ

© Голованова Е.Д., Ерохина А.С.

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

Резюме

Цель. Изучить особенности назначения сердечно-сосудистых препаратов у пациентов с саркопенией, коморбидностью и мультифокальным атеросклерозом.

Методика. 139 пациентов кардиологического стационара разделены на группы: с саркопенией «С+» и без нее «С-». Диагностика артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) проводилась по рекомендациям Европейского и Российского кардиологического общества. Саркопения диагностировалась по критериям European Working Group on Sarcopenia in Older People 2010 г. и 2018 г.; наличие атеросклеротических бляшек (АСБ) - по Критериям Международного консенсуса 2006-2010 гг.

Результаты. У пациентов с «С+» достоверно чаще встречались: АГ 2-3 стадии, ИБС (СН II – IV ФК), постинфарктный кардиосклероз, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, ХСН, поражение периферических сосудов, хроническая ишемия мозга, мерцательная аритмия ($p<0,05$). Пациенты «С+» были старше ($p<0,05$). Для пациентов с «С+» были характерны пролонгированные, концентрические, с неровной поверхностью, гетерогенные гипозоногенные и неклассифицируемые вследствие выраженного кальциноза АСБ ($p<0,05$), а для пациентов с «С-» – локальные, с ровной поверхностью ($p<0,05$). Пациенты с «С+» чаще принимали β -блокаторы, иАПФ, антиагреганты, антикоагулянты, нитраты и статины длительное время – более 3 лет ($p<0,05$). При тяжелой саркопении не было достоверной разницы в дозах и длительности приема статинов у пациентов с нестабильными и стабильными АСБ ($p<0,05$). Уровень общего холестерина не отличался у пациентов имеющих стабильные и нестабильные АСБ ($p>0,05$).

Заключение. У пациентов кардиологического стационара «С+» ассоциируется с тяжелым коморбидным фоном и наличием нестабильных (потенциально тромбогенных) АСБ, что относит их к группе очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Назначение статинов проводится в соответствии с клиническими рекомендациями. Выявление нестабильных АСБ на фоне «С+» требует персонализированного подхода к ведению гериатрических пациентов.

Ключевые слова: саркопения, атеросклероз, ультразвуковая доплерография магистральных сосудов шеи

CHALLENGING ISSUE OF TREATING PATIENTS WITH GERIATRIC SYNDROMES AND HIGH CARDIOVASCULAR RISK

Golovanova E.D., Erokhina A.S.

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

Abstract

Objective. To investigate the peculiarities of cardiovascular drugs prescription for patients with sarcopenia, comorbidity and multifocal atherosclerosis.

Methods. 139 patients from the cardiology hospital were divided into groups: with sarcopenia "S+" and without it "S-". The diagnosis of arterial hypertension (AH), ischemic heart disease (IHD) and chronic heart failure (CHF) was carried out according to the recommendations of the European and Russian Cardiological Society. Sarcopenia was diagnosed according to the criteria of the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2010 and 2018; The presence of atherosclerotic plaques (ASP) – according to the Criteria of the International Consensus 2006-2010.

Results. Patients with "S+" significantly more commonly had: stage 2-3 AH, IHD (II–IV functional class), postinfarction cardiosclerosis, stroke in the anamnesis, CHF, diseases of peripheral vessels, chronic cerebral ischemia, atrial fibrillation ($p < 0.05$). Patients "S+" were older ($p < 0.05$). Patients with "S+" were characterized by the presence of prolonged, concentric, with an uneven surface, heterogeneous hypoechoic and unclassifiable due to severe calcification of ASP ($p < 0.05$), and for patients with "S-" – local, with a flat surface ASP ($p < 0.05$) was characteristic. Patients with "S+" more commonly intake beta-blockers, i-ACE, antiplatelet agents, anticoagulants, nitrates and statins for a long time – more than 3 years ($p < 0.05$). In patients with severe sarcopenia there was no significant difference in the doses and duration of statin administration for patients with unstable and stable ASP ($p < 0.05$). The level of total cholesterol did not differ in patients with stable and unstable ASP ($p > 0.05$).

Conclusion. In patients from cardiological hospital "S+" is associated with a severe comorbid background and the presence of unstable (potentially thrombogenic) ASP, that's why they have a very high risk of cardiovascular complications. The prescription of statins is carried out in accordance with clinical recommendations. Identification of unstable ASP simultaneously with sarcopenia requires a personalized approach to the management of geriatric patients.

Keywords: sarcopenia, atherosclerosis, ultrasound dopplerography of the main vessels of the neck

Введение

Ежедневно население планеты увеличивается на 250 тыс. человек, а самая быстро растущая категория – люди в старше 65 лет. По оценкам экспертов Организации Объединенных Наций, число пожилых людей в мире с 2017 по 2050 гг. возрастет с 12% до 21%, что составит 2,1 миллиарда человек [19]. В литературе описано большое количество гериатрических синдромов, включающих когнитивные и тревожно-депрессивные расстройства, вестибулярные нарушения, синдром «падений», синдром «мальнутриции» и другие. В последние годы внимание исследователей привлекает синдром саркопении, развитие и прогрессирование которого неизбежно приводит к снижению качества жизни и ассоциировано с повышенным риском смерти. По данным Американских центров по контролю и профилактики заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), саркопения – один из пяти основных факторов риска заболеваемости и смертности людей старше 65 лет [6, 10].

В настоящее время лица старших возрастных групп составляют большую часть пациентов различного профиля в стационарах. Основной особенностью данной категории больных является высокая частота встречающейся коморбидной патологии и сопутствующие возрасту ассоциированных состояний, неизменно сопровождающие процесс старения, а также развития мультифокального атеросклероза (МФА). Основными критериями выбора препаратов для лечения коморбидной патологии у пожилых пациентов являются эффективность и переносимость; метаболическая безопасность; органопротекция; возможные плейотропные эффекты (профилактика инсульта, когнитивных расстройств); возможность применения при сопутствующих заболеваниях [20]. Сердечнососудистые заболевания (ССЗ) и их осложнения составляют основу коморбидного фона у пациентов с саркопенией, увеличивают риск развития старческой астении [3]. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (и-АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), бета-блокаторы, диуретики, антагонисты Са, статины – основные группы препаратов, используемых в стандартах лечения ССЗ. Изучение особенностей применения препаратов указанных групп, особенно статинов, учитывая тесную связь МФА, коморбидности с саркопенией у пожилых пациентов является актуальной задачей в плане поиска новых подходов к персонализированной терапии пациентов с гериатрическими синдромами и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Методика

В исследование были включены 139 человек, находившихся на стационарном лечении в отделении неотложной кардиологии Клинической Больницы Скорой Медицинской Помощи (г. Смоленск) с 1.10.2019 по 15.11.2020 г.; из них 59 мужчин и 80 женщин. Диагностика артериальной гипертонии (АГ) проводилась по рекомендациям Европейского (2018) и Российского (2019) кардиологического общества (РКО); ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) по клиническим рекомендациям РКО 2020.

Критерии исключения: инфаркт миокарда и нарушение мозгового кровотока в предшествующие 6 месяцев, печеночная и почечная недостаточность, неопластические процессы, тяжелые заболевания центральной и периферической нервной системы.

Протокол исследования одобрен независимым Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Смоленский государственные медицинский университет» МЗ РФ (Протокол №1 от 20 мая 2020 г.). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании. У всех пациентов проанализирована медицинская документация (истории болезни, амбулаторные карты).

Диагностика саркопении проводилась по критериям European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) 2010, и рекомендациям EWGSOP2 2018. Мышечная сила (МС) определялась методом кистевой динамометрии с помощью динамометра (ДК-100-э); Снижение МС фиксировалось при значениях у мужчин менее 27 кг, у женщин менее 16 кг [8, 12]. Использовались три попытки на доминантной руке, за результат принималось среднее значение. Мышечная функция (МФ) определялась с помощью теста «скорости ходьбы на 4 метра», скорость походки <0,8 м/с расценивалась как сниженная [8]. Мышечная масса (ММ) определялась измерением толщины прямой мышцы живота (ТПМЖ) на ультразвуковом сканере Philips HD 11 XE (линейным датчиком L9 – 3, частота от 5 до 10 МГц), расположенным перпендикулярно поверхности верхней трети живота по срединной линии (от мечевидного отростка до пупка) на расстоянии 2 – 3 см справа от пупка [1]. Пороговыми значениями ТПМЖ были: у мужчин – 11,1 мм, у женщин – 8,3 мм [16]. Диагностика стадий саркопении проводилась по критериям EWGSOP 2010: пресаркопения – снижение ММ при нормальных значениях МС и МФ, саркопения – при снижении ММ и МС или МФ; тяжелая саркопения – при снижении ММ, МС, МФ. Оценка атеросклероза магистральных сосудов шеи производилась при помощи ультразвуковой доплерографии на ультразвуковом сканере Philips HD 11 XE линейным датчиком L12 - 3(частота от 3 до 12 МГц).

Наличие атеросклеротических бляшек (АСБ) определялось по Критериям Международного консенсуса 2006–2010 годов: 1. Величина толщины интима - медиа (ТИМ) 1,5 мм и выступающие в просвет артерии; 2. Высота на 0,5 мм больше величины ТИМ прилегающих участков артерий; 3. Высота на 50 % больше величины ТИМ прилегающих участков артерий [17].

Кроме измерения степени стеноза, АСБ оценивались по локализации, размеру, форме, структуре. Использовалась классификация на основе оценки эхогенности и однородности АСБ в соответствие с Национальными рекомендациями по ведению пациентов с поражением брахиоцефальных артерий 2013 г. АСБ разделили на 5 типов: I – однородная эхонегативная («мягкая» гомогенная бляшка); II – эхонегативная, с содержанием гипоэхогенных зон более 50% (гетерогенная гипоэхогенная бляшка); III-преимущественно эхопозитивная с содержанием гиперэхогенных зон более 50% (гетерогенная гиперэхогенная бляшка); IV – однородная эхопозитивная («плотная» гомогенная бляшка); V – неклассифицируемая АСБ, вследствие выраженного кальциноза, формирующего акустическую тень [11]. Оценивали АСБ по стабильности и нестабильности на основе классификации В.П. Куликова и соавторов (2011):

К стабильным относили АСБ с ровным контуром, гомогенные, гиперэхогенные. К нестабильным: 1) Гомогенные, гипоэхогенные. Такие АСБ могут быть анэхогенной, гипоэхогенной или изоэхогенной (равная по эхогенности с грудино – ключично-сосцевидной мышцей). 2) Гетерогенные, преимущественно гипо/гиперэхогенные АСБ.

Неклассифицируемые кальцинированные АСБ выделены в отдельную группу. Они содержат отложения солей кальция, которые дают акустическую тень и не позволяют определить эхоструктуру [12].

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием табличного редактора Microsoft Excel 2007 и статистического online калькулятора <https://medstatistic.ru/>

calculators/calchoice.html. Количественные данные в случае нормального распределения представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее значение, σ – стандартное отклонение. При отсутствии нормального распределения данные представлены в виде $Me [Q1; Q3]$, где Me – медиана, $Q1$ и $Q3$ – нижний и верхний квартили соответственно. Описательная статистика для качественных данных представлена в виде абсолютных значений и относительных частот (n , %). Сравнение показателей между двумя группами по количественным признакам проводилось с использованием критерия Манна-Уитни, по качественным показателям с использованием двустороннего точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Обследовано 139 пациентов в возрасте от 45 до 89 лет (средний возраст $60,6 \pm 14,3$ лет; 45-59 лет – 43 человека (30,9%); 60-74 года – 59 человек (42,4%); 75 лет + – 39 человек (26,7%); них 59 мужчин (42,4%) и 80 женщин (57,6%). Пациенты разделены на 2 группы: 1 гр. – с саркопенией (C+) ($n=84$, средний возраст – $71,6 [65,5; 81,1]$), 2 гр. – без саркопении (C-) ($n=55$, средний возраст – $54,2 [47,4; 63,9]$). Пациенты 1 группы были старше, чем пациенты без саркопении ($p < 0,05$). Группы были сопоставимы по полу. Частота встречаемости саркопении в группе мужчин составила 32 (54,2%), в группе женщин 52 (65,0%) – различия частоты встречаемости саркопении в зависимости от пола статистически незначимы ($p > 0,05$). Группы пациентов с «C+» и «C-» не отличались по уровню общего холестерина (ОХ) и частоте приема статинов ($p > 0,05$).

Коморбидный фон обследованных пациентов был представлен следующими нозологическими формами: АГ II-III стадии «C+» – 57 (67,9%); «C-» – 26 (47,2%); ИБС (СН 2-4 ФК) «C+» – 69 (82,1%); «C-» – 11 (20,0%); сахарный диабет 2 типа «C+» – 54 (64,2%); «C-» – 27 (49,1%); ХСН ПА-Б стадии. «C+» – 46 (54,7%); «C-» – 18 (32,7%); постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) «C+» – 58 (69,0%); «C-» – 23 (41,8%); острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе «C+» – 54 (64,2%); «C-» – 17 (30,9%); мерцательная аритмия «C+» – 69 (82,1%); «C-» – 6 (10,9%); поражение периферических сосудов «C+» – 57 (67,8%); «C-» – 18 (32,7%); хроническая ишемия мозга «C+» 71 (84,5%); «C-» – 8 (14,5%).

Анализ коморбидного фона показал, что у пациентов с саркопенией достоверно чаще встречались: АГ 2-3 стадии, ИБС (СН II – IV ФК), ПИКС, ОНМК в анамнезе, ХСН, поражение периферических сосудов, хроническая ишемия мозга, мерцательная аритмия ($p < 0,05$) [2]. Сравнительная характеристика АСБ по «качественным признакам» представлена в табл. 1.

Таблица 1. Качественные характеристики АСБ у пациентов «C+» и «C-» (n , %)

Качественные характеристики АСБ		«C+» (%) $n=84$	«C-» (%) $n=55$	p
По протяженности	Локальные	57 (68,0%)	44 (80,0%)	0,02
	Пролонгированные	29 (34,8%)	7 (11,9%)	
По диаметру	Локальные	18 (21,4%)	22 (40,2%)	0,08
	Полуконцентрические	40 (47,7%)	22 (40,0%)	0,34
	Концентрические	30 (36,1%)	6 (10,6%)	0,01
По форме	Ровные	50 (60,0%)	45 (81,9%)	0,001
	Неровные	32 (38,1%)	5 (10,0%)	0,001
По осложненности	С изъязвлением	10 (12,4%)	1 (2,0%)	0,19
	С кровоизлиянием	4 (4,9%)	1 (2,1%)	0,16
	Без осложнений	69 (82,0%)	47 (85,4%)	0,2
Пониженной плотности	однородная гипозохогенная	11 (13,1%)	10 (17,8%)	0,23
	гетерогенная гипозохогенная	21 (24,5%)	5 (9,1%)	0,05
Повышенной плотности	гетерогенная гиперэхогенная	8 (10,1%)	10 (17,6%)	0,07
	однородная гиперэхогенная	14 (16,4%)	12 (22,2%)	0,39
Кальцинированная	неклассифицируемая	41 (48,8%)	14 (24,6%)	0,006

Анализ представленных данных показал, что для пациентов с «С+» были характерны пролонгированные, концентрические, с неровной поверхностью АСБ ($p < 0,05$). У пациентов с «С-» чаще выявлялись локальные по протяженности с ровной поверхностью АСБ ($p < 0,05$). Пациенты с «С+» чаще имели АСБ гетерогенные гипозоногенные и неклассифицируемые, вследствие выраженного кальциноза ($p < 0,05$). Таким образом, у пациентов «С+», достоверно чаще выявляются АСБ с признаками нестабильности, т.е. потенциально тромбогенные. Сравнительная характеристика пациентов по частоте назначения различных сердечно-сосудистых препаратов в зависимости от наличия или отсутствия саркопении представлена в табл. 2.

Таблица 2. Частота приема различных групп лекарственных препаратов у пациентов «С+» и «С-» (% , n)

Лекарственные препараты	«С+» (%), n=84	«С-» (%), n=55	p
β-блокаторы	69,1	30,9	0,003
Диуретики	63,1	36,9	0,42
и-АПФ	71,7	28,3	0,04
Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА)	59,7	40,3	0,74
Антагонисты Ca	64,0	36,0	0,74
Антиагреганты	69,8	30,2	0,001
Антикоагулянты	86,2	13,8	0,002
Нитраты	75,0	25,0	0,04
Статины	77,4	55,6	0,005

Как видно из представленных данных в табл. 2, пациенты стационара с «С+» достоверно чаще принимали β-блокаторы, и-АПФ, антиагреганты, антикоагулянты, нитраты и статины ($p < 0,05$). Следует также отметить, что пациенты с «С+» достоверно чаще, чем пациенты «С-» получали β-блокаторы, и-АПФ, антиагреганты и статины длительное время – более 3 лет ($p < 0,05$). Это связано с тем, что они имели более отягощенный полиморбидный фон в сравнении с пациентами «С-» и получали соответствующее лечение согласно клиническим рекомендациям.

При анализе приема препаратов из группы статинов пациентами без саркопении и с тяжелой саркопенией не было выявлено достоверной разницы по дозам у пациентов как со стабильными, так и нестабильными АСБ ($p \geq 0,05$). Проведено сравнение значений общего холестерина (ОХ) в зависимости от наличия или отсутствия саркопении у пациентов со стабильными и нестабильными АСБ, данные представлены в табл. 3.

Таблица 3. Значения ОХ у пациентов с «С+» и «С-», стабильными и нестабильными АСБ (Me[Q25;Q75]), n

Значения ОХ	«С+», n=84	«С-», n=55	p
Нестабильные АСБ	4,7[3,3; 7,0]	5,2[3,8; 10,5]	0,74
Стабильные АСБ	5,0[2,6; 9,1]	5,4[3,5; 7,9]	0,64

Анализ приведенных данных продемонстрировал, что уровень ОХ не отличался у пациентов «С+» и «С-» имеющих стабильные и нестабильные АСБ ($p > 0,05$). Традиционные шкалы риска с учетом ОХ не учитывают процессов нестабильности АСБ, а также наличия саркопении.

Следует отметить, что при измерении ТПМЖ (в мм) ультразвуковым методом обнаружена небольшая, но статистически значимая разница у пациентов старше 75 лет: принимающих статины более 5 лет – 6,0[5,5;6,9] и не принимающих статины – 5,9[4,3;5,7] ($p < 0,05$). Это может косвенно указывать на влияние регулярной статинотерапии на замедление развития саркопении, тесно связанной с процессами атеросклероза, а также – с плейотропным эффектом статинов.

Обсуждение результатов исследования

Тенденция к увеличению продолжительности жизни человека неминуемо приводит к увеличению доли пациентов пожилого и старческого возраста. Чем старше пациент, тем более разнообразен его коморбидный фон. ССЗ в сочетании с гериатрическими синдромами ухудшают прогноз состояния здоровья, по мнению некоторых авторов. Достоверно не известна приоритетная роль компонентов Фрамингемской шкалы риска развития сердечно - сосудистых осложнений (ССО), как факторов риска развития гериатрических синдромов [11]. Однако, чем старше биологический возраст человека, тем выше риск развития ССЗ, что отражено в шкале SCORE, где возраст – немодифицируемый фактор риска. При данном подходе выбор тактики лечения должен учитывать большое количество вводных данных и стремиться к персонализации терапии. Основной целью терапии ССЗ у пациентов до 80 лет является контроль факторов риска и компенсация хронических заболеваний, после 80 лет приоритеты меняются: на первый план выходит качество жизни, поддержка автономности и контроль симптомов. Выявление ССЗ неотъемлемо связано с диагностикой и лечением МФА.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) 2021 г. по профилактике ССЗ пожилые лица определяются как люди в возрасте 70 лет и старше, а в рекомендациях Европейского общества атеросклероза (EAS) 2019 г. по ведению дислипидемии они представлены как лица старше 65 лет. Доказательства, подтверждающие пользу терапии статинами для первичной и вторичной профилактики ССЗ и их осложнений у лиц в возрасте 75 лет и старше, ограничены. Стадины, как правило, являются хорошо переносимыми препаратами, но их применение у пожилых людей, особенно у «хрупких» пациентов с полиморбидным фоном, принимающих многие другие препараты, требует тщательной оценки соотношения риска и пользы [14]. В рекомендациях АСС/АНА 2018 и 2019 г. «для больных старше 75 лет и в возрасте 76-80 лет показана монотерапия статинами в умеренных дозах, с учетом полиморбидности, хрупкости и ожидаемой продолжительности жизни», а лица от 40 до 75 лет подлежат интенсивной терапии статинами [15]. По алгоритму SCORE-OP (OP – Old People, пожилые пациенты) к очень высокому сердечно-сосудистому риску относят больных старше 70 лет, что является основанием для назначения статинотерапии. При плохой переносимости статинов или нежелательных лекарственных взаимодействий пожилым пациентам назначаются низкие стартовые дозы [13]. Российские эксперты рекомендуют осторожное назначение статинов у пожилых лиц с учетом ожидаемой продолжительности жизни и проведением депрескрайбинга [4]. В исследованиях METEOR (Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin) и SATURN (Study of Coronary ATheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin Versus Atorvastatin) подтверждает уменьшение и замедление атеросклеротических процессов в различных сосудистых бассейнах при применении высокоинтенсивного режима статинотерапии (розувастатин 40 мг в течение двух лет) [9, 18]

В обычной клинической практике статины назначают при наличии ИБС, ПИКС и высоком уровне ОХ, или при их сочетании. Собственные исследования продемонстрировали, что у пациентов кардиологического стационара саркопения ассоциируется с высоким % поражения периферических сосудов (63,4 % в группе с «С+» и 30,1% в группе «С-»), а также наличием признаков нестабильности АСБ. Однако, эти дополнительные факторы не учитывались при назначении статинотерапии, а также не рассматривался вопрос о длительности приема препаратов из группы статинов для стабилизирующего эффекта на потенциально тромбогенные АСБ. К сожалению, ожидаемая продолжительность жизни пациента пожилого и особенно старческого возраста пациента зачастую бывает меньше, чем время необходимое для стабилизации АСБ, что значительно усложняет проблему адекватной статинотерапии у пожилых.

Таким образом, при «С+» диагностированной по ТПМЖ выявляется высокий процент нестабильных АСБ, однако при назначении статинов учитывается значение общего холестерина и наличие ИБС, и не учитываются другие факторы риска МФА, такие как осложненные АСБ (потенциально тромбогенные). Если у пациента выявлены стабильные АСБ, то статинотерапия проводится в дозах рекомендованных клиническими рекомендациями по ведению пациентов с ИБС и ПИКС. Выявление нестабильности АСБ должно автоматически относить пациента к группе очень высокого риска развития ССО. Данной группе пациентов рекомендован частый ультразвуковой контроль АСБ до их возможной стабилизации с коррекцией доз статинов в соответствии с переносимостью и возрастом.

Выводы

1. У пациентов старших возрастных групп при выборе тактики лечения ССЗ должны учитываться коморбидность, наличие и выраженность гериатрических синдромов, хорошая переносимость лечения. Чем старше пациент, тем более важна хорошая переносимость при назначении любых препаратов и отсутствие у них нежелательных реакций, способствующих прогрессии саркопении и старческой астении.
2. При назначении статинотерапии важен баланс между переносимостью данных препаратов, ожидаемой продолжительностью жизни и «стабилизирующим» эффектом статинов на АСБ в высокодозной терапии более двух лет.
3. При выявлении нестабильных АСБ на фоне гериатрических синдромов нужно расценивать таких пациентов, как лиц с очень высоким риском ССО. Следует стремиться назначить им наибольшую переносимую дозу статинов и рекомендовать регулярный (не реже 1 раз в 3 месяца) ультразвуковой контроль АСБ до возможной их стабилизации.

Литература (references)

1. Ерохина А.С., Голованова Е.Д., Милосердов М.А. Роль ультразвуковой оценки мышечной массы в диагностике саркопении у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. Т.20, №3. – С.57-64. [Erokhina A.S., Golovanova E.D., Miloserdov M.A. *Ultrasound assessment of muscle mass in the diagnosis of sarcopenia in cardiovascular patients* // Cardiovascular Therapy and Prevention. – 2021. - V.20, N3. – P.57-64. (in Russian)] doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2699
2. Ерохина А.С., Ильницкий А.Н., Голованова Е.Д. Особенности проявления каротидного атеросклероза у пациентов с саркопенией // Клиническая геронтология. – 2022. – Т.3-4 - С. 47-54. [Erokhina A.S., Pnitsky A.N., Golovanova E.D. *Carotid atherosclerosis manifestation in patients with sarcopenia* // Clinical gerontology. – 2022. – V.3-4 - P. 47-54. (in Russian)] doi:10.26347/1607-2499202203-04047-054
3. Ильницкий А.Н., Прошаев К.И. Старческая астения (frailty) как концепция современной геронтологии // Геронтология: научно-практический журнал. – 2013. – Т.1, №1. – С. 8. [Il'nickij A.N., Proshhaev K.I. *Starcheskajaastenija (frailty) kak koncepcija sovremennoj gerontologii* // Gerontologija: nauchno-prakticheskij zhurnal. Gerontology. – 2013. – V.1, №1. – P.8. (in Russian)]
4. Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Сергиенко И.В. Липидснижающая терапия для первичной профилактики у пациентов 75 лет и старше. Консенсус экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Национального общества по изучению атеросклероза, Российского кардиологического общества, Ассоциации клинических фармакологов // Кардиология. – 2020. – V.60, №6 – P. 119-132 [Kotovskaya Y.V., Tkacheva O.N., Sergienko I.V. *Lipid-Lowering Therapy for Primary Cardiovascular Prevention in Older Adults. Consensus Statement of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians, National Society on Atherosclerosis, Russian Society of Cardiology, Association of Clinical Pharmacologists* // Kardiologija. – 2020. – V.60, N6 – P. 119-132 (in Russian)] DOI:10.18087/cardio.2020.6.n1037
5. Куликов В.П. Сосудистая патология // Основы ультразвукового исследования сосудов. Видар-М., 2015. – С. 103-305 [Kulikov V.P. *Vascular pathology*. // Fundamentals of vascular ultrasound examination. Vidar-M., 2015г. – P. 103-305 (in Russian)]
6. Лесняк О.М., Белая Ж.Е., Баранова И.А. Остеопороз: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016-272с. [Lesnjak O.M., Belaja Zh.E., Baranova I.A. *Osteoporoz: guidelines for doctors*. М.: GEOTAR-MediaPubl; 2016- 272с. (in Russian)]
7. Экспертная группа под председательством Покровского А.В. Методы диагностики стенозов сонных артерий. Ультразвуковая диагностика стенозов сонных артерий // Национальные рекомендации по ведению пациентов с поражением брахиоцефальных артерий. – М., 2013. – С. 6-8. [Jekspertnaja gruppa pod predsedatel'stvom Pokrovskogo A.V. *Methods of diagnosis of carotid artery stenosis. Ultrasound diagnostics of carotid artery stenosis* // National guidelines for the management of patients with lesions of the brachiocephalic arteries. – Moscow, 2013. – P. 6-8 (in Russian)]
8. Alfonso J.C.J., Gülistan B., Juergen M.B., et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis // Age Ageing. – 2019. – V.48, N1. – P. 16-31.

9. Crouse J.R., Raichlen J.S., Riley W.A. Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Low-Risk Individuals With Subclinical Atherosclerosis The METEOR Trial // JAMA. – 2007. – V.297 – P. 1344-1353.
10. Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M. et al. European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis // Age Ageing. – 2010. – V.39. – P. 412-423.
11. Delgado J., Bowman K., Ble A., Masoli J. et al. Blood Pressure Trajectories in the 20 Years Before Death // JAMA Internal Medicine. – 2018. – V.178, N1 – P. 93–9.
12. Dodds R.M., Syddall H.E., Cooper R., et al. Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies//PLoS One. – 2014. – V.9, N12. – P. 113637.
13. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies // Eur Heart Journal. – 2021. – V.42, N34 – P. 3227-3337.
14. Filardi P.P., Basile C., Paolillo S. European guidelines on cardiovascular disease prevention: what's new // G Ital Cardiol (Rome). – 2022. – V.23, N6 – P. 414-418.
15. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L., et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // J Am Coll Cardiol. – 2019. – V.25, N73 – P. 285-350.
16. Ido A., Nakayama Y., Ishii K., et al. Ultrasound-derived abdominal muscle thickness better detects metabolic syndrome risk in obese patients than skeletal muscle index measured by dual-energy X-ray absorptiometry//PLoS One. – 2015. – V.10, N12. - 0143858.
17. Laurent S., Cockcroft J., Bortel L.V., et al. Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications // European Heart Journal. – 2006. – V.27, N21. – P.2588-2605.
18. Nicholls S.J., Borgman M., Nissen S.E. et al. Impact of statins on progression of atherosclerosis: rationale and design of SATURN (Study of Coronary Atheroma by InTravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin) // Curr Med Res Opin. – 2011. – V.27 – P. 1119-1129.
19. United Nations Department of Economic and Social Affairs Population Division. World Population Ageing 2017 – Highlights (ST/ESA/SER.A/397) 2017. Available at: <https://digitallibrary.un.org/record/3799351?ln=ru>
20. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. 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

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

Ерохина Анна Сергеевна – ассистент кафедры общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии ФДПО. E-mail: erochina_85@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.24-002.17

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.9 EDN: HGTQPR

ЗНАЧЕНИЕ КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ КРАТКОСРОЧНЫХ ИСХОДОВ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ COVID-19© Струтынская А.Д.¹, Карнаушкина М.А.², Тюрин И.Е.¹, Дворецкий Л.И.³, Дядина Ю.А.⁴¹Российская академия непрерывного профессионального образования, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Россия²Российский университет дружбы народов, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Россия³Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Россия⁴Московская городская клиническая больница им. В.В. Виноградова, терапевтическое отделение, Москва, 117292; ул. Вавилова 61, Россия*Резюме*

Цель. Изучить клиническую ценность лабораторно-рентгенологических маркеров для раннего прогнозирования прогрессирующего течения и летального исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Методика. В исследование включено 162 госпитализированных пациента с COVID-19. Прогностическая способность клинико-рентгенологических показателей в отношении прогрессирования заболевания оценивалась по необходимости перевода пациента в ОРИТ или по переводу его на ИВЛ. Статистический анализ проводился методом регрессионного анализа с построением ROC кривой. Различия в выживаемости пациентов оценивали с помощью билогистической регрессии и анализа Каплана-Мейера.

Результаты. 124 (76,5%) пациента имело прогрессирующее течение. 86 пациента умерло (53%). По сравнению с пациентами нетяжелым течением при тяжелом и крайне-тяжелом течении COVID-19, уровни нейтрофилов, ЛДГ, СРБ, частота осложнений, прогрессирования, неблагоприятный исход и степень КТ-тяжести были выше, а уровни лимфоцитов, кальция и глюкозы крови ниже ($p < 0,05$). Регрессионный логистический анализ с построением ROC- кривой показал, что модель, объединяющая показатели уровня СРБ, лимфоцитов, кальция и КТ-тяжесть имела площадь под ROC кривой 0,863 (0,823-0,918). Со специфичностью 79,2% и чувствительностью 85,9 % предсказывала прогрессирующее течение. Другая прогностическая модель, объединяющая уровни лимфоцитов, кальция и КТ-тяжести имеющая площадь под ROC кривой 0,832 (0,76 -0,856) со специфичностью 75,6 %, чувствительностью 82,1 % предсказывала летальный исход. Анализ выживаемости показал, что у пациентов старше 65 лет с высоким уровнем ЛДГ, нейтрофилов, КТ-тяжести выше 20 баллов или низкими лимфоцитами вероятность выживания была значимо ниже ($p < 0,001$).

Выводы. Прогностическая модель, включающая СРБ, ЛДГ, лимфоциты, нейтрофилы, кальций и КТ-тяжесть может стать эффективным предиктором прогрессирующего течения и летального исхода COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, лабораторные маркеры, компьютерная томография, прогноз, летальный исход

MEANING OF CLINICAL AND RADIOGRAPHIC MARKERS FOR PREDICTING SHORT-TERM OUTCOMES AND PROGRESSION OF COVID-19Strutynskaya A.D.¹, Karnauushkina M.A.², Tyurin I.E.¹, Dvoretzkyi L.I.³, Dyadina Yu.A.⁴¹Russian Academy of Continuing Professional Education, 2/1, building 1, Barrikadnaya St., 125993 Moscow, Russia²Peoples' Friendship University of Russia, 117198, Miklukho-Maklaya str, 6. Moscow, Russia³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8-2 Trubetskaya St., 119991, Moscow, Russia⁴Moscow City Clinical Hospital named after V.V. Vinogradov, 61, Vavilova St, 117292, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To study the clinical value of laboratory and radiographic markers for early prediction of progressive course and death in hospitalized patients with COVID-19.

Methods. The study included 162 hospitalized patients with COVID-19. The prognostic ability of the laboratory and radiological predictors of the disease progression was assessed by the need to transfer the patient to the ICU or mechanical ventilation. Statistical analysis included regression analysis with the construction of the ROC curve. Differences in patient survival were assessed using bilogistic regression and Kaplan-Meier analysis.

Results. 124 (76.5%) patients had a progressive course of COVID-19. 86 patients died (53%). Compared with mild patients, patients with severe and very severe COVID-19 had higher levels of neutrophils, LDH, CRP, frequency of complications, progression, adverse outcome, and high CT severity score, while lymphocyte, calcium, and blood glucose levels were lower ($p < 0.05$). Regression logistic analysis with the construction of the ROC curve showed that the model that combines the levels of CRP, lymphocytes, calcium and CT severity had the AUC of 0.863 (0.823 - 0.918). With a specificity of 79.2% and a sensitivity of 85.9%, it predicted a progressive course. For another predictive model for the lethal outcome, which used a combination of lymphocyte levels, calcium, and CT severity the AUC was 0.832 (0.767 - 0.856), specificity 75.6% and sensitivity 82.1%. Survival analysis showed that patients over 65 years of age with high LDH, neutrophils, CT severity above 20, or low lymphocytes were significantly less likely to survive ($p < 0.001$).

Conclusion. A predictive model including CRP, LDH, lymphocytes, neutrophils, calcium, and CT severity can be an effective predictor of the progressive course and death of COVID-19.

Keywords: COVID-19, laboratory markers, computed tomography, progressive course, death

Введение

В декабре 2019 г. ВОЗ и Международный комитет по таксономии вирусов признали вирус SARS-CoV-2 возбудителем новой болезни, которую назвали COVID-19 [8]. На май 2022 г. 524 049 571 человек в мире были инфицированы, а 6 273 518 человека умерли от новой коронавирусной инфекции [10]. По данным опубликованных исследований, пациенты с легкой и умеренной тяжестью COVID-19 имели хороший прогноз течения болезни, в то время как у тяжелых пациентов часто развивались острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), синдром полиорганной недостаточности и острого повреждения почек (ОПП), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), что нередко приводило к летальному исходу [2, 11]. Поэтому раннее выявление прогностических маркеров прогрессирующего течения и неблагоприятного исхода COVID-19, и как следствие раннее начало превентивной противовоспалительной терапии крайне важны особенно у госпитализированных пациентов.

Проведенные исследования показали, что существуют лабораторные биомаркеры, которые позволяют прогнозировать характер течения заболевания и исход COVID-19. Авторы опубликованных работ продемонстрировали, что С-реактивный белок (СРБ) являющийся чувствительным биомаркером воспаления и повреждения тканей, может рассматриваться, как независимый фактор риска прогрессирования COVID-19 [6, 10]. В других исследованиях сообщалось, что уровни нейтрофилов к лимфоцитам также имеют высокую прогностическую точность в отношении риска развития тяжелой формы данного заболевания [9]. Воспалительная реакция при новой коронавирусной инфекции часто приводит к значительному повышению D-димера. Исследования показали, что его уровень может рассматриваться как прогностический маркер тяжести и летального исхода COVID-19 [8]. Инструментальные методы визуализации изменений в легочной ткани при новой коронавирусной инфекции, и прежде всего данные, полученные при проведении КТ ОГК, показали, что утолщение бронхиальной стенки, симптом «бульбозной мостовой», матового стекла и их сочетания ассоциированы с тяжестью течения COVID-19. Что касается распределения поражения, то, двустороннее, превышающее 50% поражение легочной ткани также наблюдалось преимущественно в тяжелых случаях заболевания. [2, 3, 7] Однако современные модели прогнозирования характера течения и ранних исходов COVID-19 не являются однозначными. Поэтому в этом исследовании мы изучили взаимосвязь между соответствующими лабораторными показателями, КТ-маркерами с наличием

прогрессирования и исходами заболевания, стремясь заложить теоретическую основу для раннего выявления и своевременного терапевтического вмешательства у пациентов с высоким риском развития тяжелой и крайне-тяжелой форм COVID-19.

Методика

В исследование включено 162 пациента с подтвержденным диагнозом COVID-19 [3]. Все они проходили лечение на базе Госпиталя Ветеранов войн №3 г. Москвы с апреля 2020 г. по октябрь 2020 г. В ходе исследования оценивались ранний исход заболевания, его клиническая и КТ-тяжесть, данные клинико-лабораторных методов исследования, полученные при поступлении пациента в стационар. Исследование было одобрено Комитетом по этике Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Данные электронных медицинских карт пациентов с COVID-19 были внесены в разработанную таблицу, которая отражала демографические данные (пол и возраст), основные сопутствующие заболевания (гипертония, сердечно-сосудистые заболевания, хронические респираторные заболевания и хронические заболевания печени), клинические симптомы (лихорадка, кашель, одышка), данные физикального обследования, рентгенологические КТ-паттерны и объем поражения легочной ткани. Также оценивалось наличие в ходе госпитализации клинического ухудшения состояния: перевод на инвазивную и неинвазивную вентиляцию легких, госпитализация в отделение интенсивной терапии (ОРИТ), развитие осложнений (ОРДС, ОПП, ТЭЛА, ОНМК, присоединение бактериальной инфекции). Стандартное лабораторное обследование включало пульсоксиметрию, развернутый клинический анализ крови, СРБ, аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ), лактатдегидрогеназу (ЛДГ), общий билирубин, альбумин, креатинфосфокиназу, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), глюкозу, креатинин, мочевины, кальций сыворотки крови, D-димер, общий белок и альбумин.

Для оценки КТ-тяжести поражения легких использовали единый стандарт классификации пневмоний по степени тяжести в зависимости от процента поражения паренхимы легких от 0 до 4 [3]. Для оценки распространенности поражения легочной паренхимы была использована полуколичественная шкала оценки тяжести поражения легких «Индекс КТ-тяжести», в которой 19 сегментов обоих легких делятся на 20 отделов, а затем определяется процент поражения каждого из этих отделов, который оценивается в баллах. Максимальный суммарный балл при этом равен 40 [3].

На основании Временных методических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилактике диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (версия 10) тяжелым/крайне-тяжелым признавали течение COVID-19 при наличии одного из следующих критериев: частота дыхания ≥ 30 /мин; насыщение кислородом крови $\leq 93\%$; объем КТ поражения легочной ткани $>50\%$ или прогрессирование поражения при легочной визуализации в течение 24-48 часов; дыхательная недостаточность, требующая искусственной вентиляции легких; шок; наличие полиорганной недостаточности, требующей лечения в отделение интенсивной терапии [3]. Первой конечной точкой в исследовании являлось наличие прогрессирующего течения заболевания, второй конечной точкой- выписка из стационара или смерть пациента. Критериями прогрессирующего течения заболевания являлась необходимость лечения пациента в условиях реанимационного отделения. А для пациентов, поступивших сразу в отделение ОРИТ – перевод на инвазивную или неинвазивную вентиляцию легких [3].

Для статистического анализа использовалась программа SPSS V.26.0 (IBM) и Statistica 12 (StatSoft). Проверка на нормальность распределения выполнялась с помощью W-теста Шапиро-Уилка. Данные были проанализированы тестом Манна-Уитни и описаны с использованием медианного и квартильного интервалов. Для анализа факторов риска развития тяжелой формы COVID-19 выполнялся бинарный регрессионный анализ, наиболее значимыми считались факторы, значение p которых было ниже 0,05. Для оценки прогностической значимости лабораторных и рентгенологических показателей рассчитывалась площадь под ROC-кривой. Для сравнения прогностических маркеров выживаемости пациентов с COVID-19 использована кривая Каплана-Мейера. Статистически значимым являлось значение $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Из 162 пациентов с подтвержденным COVID-19, 85(52,5%) мужчин и 77(47,5%) женщин. Средний возраст участников исследования составил $63,52 \pm 15,33$ года. Среднее время госпитализации - 16 (9–25) дней. Более половины пациентов имели сопутствующие заболевания. Гипертоническая болезнь была выявлена у 32,4%, сахарный диабет – у 14,0%, сердечно-сосудистые заболевания - у 11,0% и хроническая бронхо-легочная патология – у 5,4%.

В группу пациентов со средне-тяжелым течением COVID вошло 74 человека, в группу с тяжелым и крайне-тяжелым течением 88. По сравнению с группой с клиническим течением заболевания средней степени тяжести, пациенты с тяжелым и крайне-тяжелым течением были старше (69 и 54 года соответственно, $p < 0,001$) и чаще имели коморбидные заболевания, которые включали гипертонию (42,6% и 24,5% соответственно), сахарный диабет (9,5% и 18% соответственно), сердечно-сосудистые заболевания (16,2% и 9,3% соответственно) и хронические респираторные заболевания (11,3% и 3,6% соответственно). Наиболее часто встречающимися жалобами у пациентов со средне-тяжелым течением являлись: лихорадка (86,5%), кашель (45,9%) одышка (25,6%), при тяжелом и крайне-тяжелом течении: лихорадка (94,3%) и одышка (61,4%). По данным компьютерной томографии органов грудной клетки, у большинства пациентов с COVID-19 выявлялись двухсторонние инфильтративные изменения в легочной ткани (95%), при этом у 5% пациентов со средне-тяжелым течением заболевания при поступлении в стационар изменения в легочной ткани носили односторонний характер (табл. 1).

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристики в зависимости от клинической тяжести течения COVID 19

Показатель	Средне-тяжелое течение (n=74)	Тяжелое и крайне-тяжелое течение (n=88)	p-value
Лихорадка (n)	64	83	<0,01
Кашель (n)	34	11	<0,01
Одышка (n)	19	54	<0,01
SatO2 (%)	$96 \pm 3,5$	$92 \pm 4,8$	<0,001
Коморбидное заболевание (n)	23	72	<0,001
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$7,22 \pm 4,61$	$5,89 \pm 3,02$	<0,001
Нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	$6,15 \pm 4,98$	$3,05 \pm 1,94$	<0,001
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	$1,87 \pm 0,85$	$1,06 \pm 0,71$	<0,001
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	$469,38 \pm 77,71$	$347,32 \pm 97,34$	<0,01
Общий билирубин, г/л	$33,67 \pm 9,16$	$54,74 \pm 7,83$	<0,001
Альбумин, г/л	$42,41 \pm 4,21$	$31,28 \pm 3,39$	<0,01
Креатинин, мкмоль/л	$76,32 \pm 21,76$	$294,52 \pm 111,54$	<0,001
Мочевина, ммоль/л	$4,07 \pm 2,16$	$8,22 \pm 3,28$	<0,01
АСТ, МЕ/л	$46,42 \pm 29,15$	$61,12 \pm 31,31$	<0,001
АЛТ, МЕ/л	$60,00 \pm 28,98$	$94,64 \pm 49,47$	<0,001
ЛДГ, МЕ/л	$318 \pm 98,6$	419 ± 198	<0,001
Д-димер, нг/мл	254 ± 129	438 ± 287	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	$6,15 \pm 2,84$	$9,45 \pm 3,05$	<0,01
С-реактивный белок, мг/л	$32,37 \pm 10,71$	$92,37 \pm 43,30$	<0,001

Примечание: данные представлены как медиана или среднее арифметическое значение и стандартное отклонение среднего

При поступлении в стационар пациенты с COVID-19, как правило, имели лимфопению, снижение уровня альбумина, повышенные уровни СРБ и D-димера. По сравнению с пациентами с нетяжелым течением COVID-19, тяжелые пациенты имели значимо более высокие уровни СРБ, D-димера, лейкоцитов, нейтрофилов, АЛТ, АСТ, общего билирубина, креатинина, мочевины, фибриногена, глюкозы, и более низкие уровни SatO2, альбумина, лимфоцитов и тромбоцитов.

Среди пациентов, госпитализированных с COVID-19 у 105 (64,8%) при поступлении в стационар была выявлена дыхательная недостаточность. Из них 23 человека (14%) нуждались в неинвазивной вентиляции легких, однако, в связи с ухудшением состояния на ИВЛ впоследствии был переведен 51 человек. 86 пациентов умерло (53%), у 57 (35%) развились различные осложнения. Всего ухудшение состояния было отмечено у 124 (76,5%) пациентов. При

проведении сравнительного анализа между группами пациентов с нетяжелым течением заболевания и тяжелым\крайне-тяжелым течением выявлены достоверные различия по следующим характеристикам, отражающим прогрессирующее течение заболевания: степень дыхательной недостаточности, необходимость в проведении инвазивно\неинвазивной вентиляции легких, необходимость лечения в условиях реанимационного отделения, развитие осложнений и неблагоприятный исход заболевания. Данные показатели были достоверно выше у пациентов второй группы ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2. Характеристика клинической тяжести пациентов с COVID 19 при поступлении в стационар

Показатель	Средне-тяжелое течение (n=74)	Тяжелое и крайне-тяжелое течение (n=88)	p-value
Ухудшение состояния, n (%)	42 (58%)	82 (93%)	<0,05
Дыхательная недостаточность, n (%)	57(77)	88(100)	<0,01
ИВЛ, n (%)	0(0)	23(26)	<0,05
Лечение в ОРИТ, n (%)	17(23)	88(100)	<0,05
Развитие осложнений, n (%)	18(24)	39(44)	<0,05
Летальный исход, n (%)	14(19)	72(82)	<0,01

Прогностическая эффективность лабораторных и КТ-маркеров выявлялась при проведении бинарного регрессионного анализа с построением ROC кривой. Было продемонстрировано, что прогрессирование заболевания у пациентов с COVID-19 ассоциировано с отдельными независимыми предикторами наступления данного события, приведенными в табл. 3.

Таблица 3. Прогностическая ценность лабораторно-рентгенологических показателей для оценки динамики тяжести течения COVID-19

Параметр	Площадь под ROC кривой (ДИ 95%)	P value	Оптимальное пороговое значение	Чувствитель- ность (%)	Специфичность (%)	Индекс Youden
Возраст, лет	0,733 (0,650-0,816)	<0,001	>59	68,9	69,8	0,387
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,666 (0,574-0,757)	<0,001	≤1,21	65,55	65,12	0,307
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	0,743 (0,661-0,824)	<0,001	>6,9	54,62	83,72	0,383
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	0,776 (0,699-0,852)	<0,001	>4,67	61,34	81,40	0,457
Альбумин сыворотки крови, г/л	0,747 (0,667-0,828)	<0,001	<36	73,11	67,44	0,406
Глюкоза сыворотки крови, ммоль/л	0,697(0,597-0,797)	<0,001	>5,7	84,03	51,16	0,352
ЛДГ, МЕ/л	0,751 (0,664-0,838)	<0,001	> 815	53,39	92,31	0,457
Мочевина, ммоль/л	0,736 (0,654-0,818)	<0,001	>5,4	70,59	69,77	0,404
Кальций сыворотки крови, ммоль/л	0,805 (0,724-0,885)	<0,001	<0,98	86,21	61,90	0,481
С-реактивный белок, мг/л	0,756 (0,671-0,840)	<0,001	>85	66,39	74,42	0,408
КТ-степень тяжести (0-4 степень), баллы	0,732 (0,652-0,813)	<0,001	>2	47,06	88,37	0,354
КТ-степень тяжести (0-40 баллов), баллы	0,764 (0,686-0,842)	<0,001	>19	59,66	83,72	0,454
СРБ + лимфоциты + уровень кальция крови + рентгенологическая КТ-тяжесть заболевания, оцененная с использованием 40-бальной шкалы.	0,863 (0,823-0,918)	<0,001	-	85,9	79,2	0,491

Примечание: Для оценки значения лабораторных и рентгенологических показателей, прогнозирующих тяжесть течения и краткосрочный прогноз заболевания $p < 0,001$ считалось статистически значимым. ДИ- доверительный интервал

В ходе проведения данного статистического анализа данных с использованием данного метода также для каждого определялось оптимальное пороговое значение (точка отсечения), при котором математической моделью демонстрировалась максимальная предсказательная точность. При проведении регрессионного анализа также отмечалось оптимальное пороговое значение каждого показателя (точка отсечения), которое демонстрировало максимальную предсказательную точность данной модели. Это позволило выделить четыре наиболее достоверных прогностических маркера риска прогрессирования заболевания и определить для каждого из них эффективные значения. У данных маркеров площадь под ROC кривой достоверно ($p < 0,001$) превышала 75%, они имели высокую специфичность и чувствительность, индекс Youden превышал 0,45. Такими маркерами явились: уровень нейтрофилов (выше $4,7 \times 10^9/\text{л}$), кальция крови (ниже 0,98 ммоль/л), ЛДГ (выше 815 МЕ/л), СРБ (выше 85 мг/л) и рентгенологическая КТ-тяжесть заболевания, оцененная с использованием 40-бальной шкалы (выше 19 баллов).

Аналогичный бинарный регрессионный анализ с построением ROC кривой был проведен с целью выявления независимых предикторов наступления раннего неблагоприятного исхода заболевания. Полученные данные продемонстрировали, что краткосрочный неблагоприятный прогноз заболевания у пациентов, госпитализированных с COVID-19 связан с возрастом, уровнем лимфоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, белка, альбумина крови, креатинина, мочевины, Д-димера, глюкоза крови, ЛДГ, кальция, СРБ, КТ-степень тяжести (табл. 4). При этом предикторами у которых площадь под кривой превышала 75% явились только возраст с оптимальным пороговым значением старше 65 лет и уровень мочевины с оптимальным пороговым значением выше 5,4 ммоль/л. Они также имели высокую чувствительность и специфичность, индекс Youden у данных показателей был выше 0,45.

Таблица 4. Прогностическая ценность лабораторно-рентгенологических показателей для оценки вероятности летального исхода COVID-19

Параметр	Площадь под ROC кривой (ДИ 95%)	P value	Оптимальное пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	Индекс Youden
Возраст	0,774 (0,703-0,845)	<0,001	>65	65,88	77,92	0,458
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,714 (0,634-0,794)	<0,001	≤0,9	54,12	84,42	0,385
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	0,684 (0,602-0,766)	<0,001	>6,9	58,82	71,43	0,303
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	0,720 (0,641-0,800)	<0,001	>3,8	76,47	61,04	0,375
Общий белок, г/л	0,672 (0,590-0,754)	<0,001	≤61	45,88	84,42	0,303
Альбумин сыворотки крови, г/л	0,742 (0,666-0,818)	<0,001	<34	69,41	72,73	0,421
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	0,628 (0,542-0,714)	<0,001	>103	52,94	71,43	0,244
Д-димер, нг/мл	0,613 (0,505-0,721)	<0,001	>390	89,29	41,18	0,305
Глюкоза сыворотки крови, ммоль/л	0,737 (0,660-0,814)	<0,001	>6,2	80,00	58,44	0,384
ЛДГ, МЕ/л	0,681 (0,594-0,768)	<0,001	> 815	58,82	74,58	0,334
Мочевина, ммоль/л	0,786 (0,717-0,856)	<0,001	>5,4	81,18	81,18	0,468
Кальций сыворотки крови, ммоль/л	0,724 (0,645-0,803)	<0,001	≤0,9	80,72	53,33	0,341
С-реактивный белок, мг/л	0,663 (0,578-0,748)	<0,001	>122	51,76	76,62	0,284
КТ-степень тяжести (0-4 степень), баллы	0,691 (0,614-0,768)	<0,001	>2	52,94	79,22	0,322
КТ-степень тяжести (0-40 баллов), баллы	0,736 (0,658-0,813)	<0,001	>22	57,65	84,42	0,421
Лимфоциты + уровень кальция крови + рентгенологическая КТ-тяжесть заболевания, оцененная с использованием 40-бальной шкалы.	0,832 (0,767-0,856)	<0,001	-	82,1	75,6	0,485

Примечание: Для оценки значения лабораторных и рентгенологических показателей, прогнозирующих тяжесть течения и краткосрочный прогноз заболевания $p < 0,001$ считалось статистически значимым

Наиболее высокую диагностическую ценность прогнозирования прогрессирующего течения заболевания имела модель, которая объединила следующие показатели: СРБ, лимфоциты, уровень кальция крови и рентгенологическая КТ-тяжесть заболевания, оцененная с использованием 40-бальной шкалы. Она показала наибольшую площадь под ROC кривой, составившую для прогноза отрицательной динамики течения заболевания 86% (95% ДИ от 0,823 до 0,918, $p < 0,001$), с диагностической чувствительностью и специфичностью 87,4% и 79,5% соответственно, и индексом Youden 0,491. Для прогноза вероятности летального исхода заболевания во время госпитализации явилась модель, объединившая лимфоциты, уровень кальция крови и рентгенологическую КТ-тяжесть заболевания, оцененную с использованием 40-бальной шкалы. Площадь под ROC кривой для этой модели составила 83% (95% ДИ от 0,767 до 0,856, $p < 0,001$), диагностическая чувствительность и специфичность – 82,1 % и 75,6% соответственно, индекс Youden 0,485 (табл. 3 и 4). Полученные результаты продемонстрировали, что уровни СРБ, лимфоцитов, кальция крови и рентгенологическая КТ-тяжесть, оцененная по 40-бальной шкале имеют наиболее высокую диагностическую ценность для прогнозирования характера течения заболевания и смерти у пациентов с COVID-19, когда эти показатели объединены в единую прогностическую модель.

Многофакторный регрессионный анализ, проводившийся с построением кривой Каплана-Мейера показал, что выживаемость пациентов старше 65 лет с COVID-19 с уровнем ЛДГ > 185 МЕ/л (23,1%) была значимо ниже, чем у пациентов с более низким уровнем ЛДГ (63,9%) ($p < 0,001$). Выживаемость пациентов с COVID-19 с уровнем нейтрофилов $> 3,8 \times 10^9$ (31,6%) также была ниже, чем у пациентов с COVID-19 с более низким уровнем нейтрофилов (70,1%) ($p < 0,001$). Аналогичная закономерность выявлена для СРБ > 122 (выживаемость 34,7% и 54,8% соответственно); лимфоцитов $\leq 0,9 \times 10^9$ /л (19,2% и 60,9% соответственно); для Д-димера > 390 нг/мл (30,1% и 72,4% соответственно) и для КТ тяжести объема поражения легочной ткани > 20 баллов, оцененной по 40-бальной шкале (выживаемость 28,8% и 70% соответственно ($p < 0,001$)). Данный метод регрессионного анализа показал, что пациенты с высоким уровнем СРБ, нейтрофилов, КТ-тяжести и низким уровнем лимфоцитов имели наиболее низкую кумулятивную выживаемость (рис.).

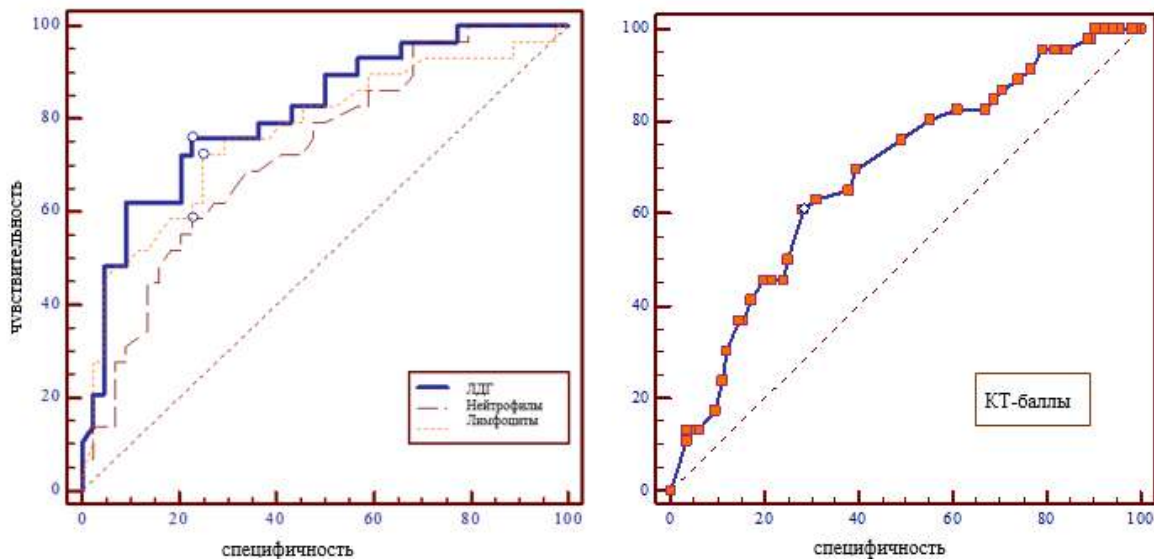


Рис. Кривые Каплана-Мейера кумулятивной вероятности выживания в зависимости от значений ЛДГ, уровней нейтрофилов и лимфоцитов и КТ баллов тяжести поражения легочной ткани при COVID-19, оцененную с использованием 40-бальной шкалы

По данным литературы чаще всего пациенты с новой коронавирусной инфекцией переносят заболевание в бессимптомной, легкой или средне-тяжелой формах. Однако, у части из них (от 5 до 32%) течение заболевания осложняется развитием ОРДС, ТЭЛА, ДВС, полиорганной

недостаточности, которые нередко приводят к летальному исходу [2, 8, 11]. Раннее выявление таких пациентов поможет своевременно начинать лечебные мероприятия, что позволит увеличить шанс этой группы больных на выживание. Маркерами такого прогноза являются лабораторные и рентгенологические показатели, позволяющие эффективно прогнозировать прогрессирование заболевания и неблагоприятный исход [1, 3, 9-11].

Результаты представленного исследования показали, что в тяжелых и крайне-тяжелых случаях заболевания было значимо больше пожилых пациентов с коморбидными заболеваниями. Эти данные коррелируются с данными опубликованных исследований. Так, исследование, проведенное в США продемонстрировало, что пациенты, которые нуждались в лечении в условиях ОРИТ, были старше и имели коморбидные заболевания, среди которых чаще встречалась патология сердечно-сосудистой системы [6].

Выраженное повышение маркеров воспаления также ассоциировано с быстрым прогрессированием и неблагоприятным исходом COVID-19 [1, 5]. Обычно воспалительные и противовоспалительные механизмы направлены на защиту организма от внешних воздействий и находятся в состоянии баланса. При тяжелом течении новой коронавирусной инфекции воспалительная реакция носит гиперергический характер, что приводит к массивному повреждению клеток и тканей. СРБ является основным и определяемым в стационарах при рутинном исследовании острофазовым белком, который быстро увеличивается в таких ситуациях. Считается, что его нарастание чаще всего происходит при присоединении бактериальной инфекции, в то время при вирусной – СРБ обычно не увеличивается или увеличивается незначительно. Однако, Xu Z. и соавторы [9] проанализировав 187 клинический случай COVID-19 выявили, что СРБ у тяжелых пациентов с коронавирусной инфекцией был примерно в 10 раз выше, чем у нетяжелых пациентов. Chen G. и соавторы [5] сообщили, что у обследованных ими пациентов с COVID-19 и дыхательной недостаточностью определялся более высокий уровень СРБ, чем у пациентов без дыхательной недостаточности. Наше исследование также подтверждает, что уровень СРБ в группе пациентов с тяжелой формой заболевания был значительно выше, чем в группе с нетяжелым течением. Причинами выраженного повышения СРБ у пациентов с тяжелой формой COVID-19 в этом случае могло стать как массивное вирусное повреждение тканей и клеток, так и присоединение бактериальной инфекции.

Важным маркером наличия бактериальной инфекции являются нейтрофилы. Xu Z. и соавторы [9] показали, что по сравнению с пациентами с нетяжелым течением COVID-19, нейтрофилы у пациентов с тяжелой формой заболевания были выше, но при этом их уровень сохранялся в пределах нормы. Наше исследование продемонстрировало, что количество нейтрофилов у пациентов с тяжелой формой COVID-19 не только не было повышено, но этот показатель был достоверно ниже при тяжелом течении заболевания. Причины снижения нейтрофилов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией без присоединения бактериальной патогенной флоры могут быть следующими: во-первых, данный вирус подавляет кроветворную функцию костного мозга. Во-вторых, при заболевании происходит массивное повреждение и разрушение нейтрофилов [6, 9]. Лимфоциты являются главными клетками противовирусной защиты организма. Проведенные исследования показали, что уровень лимфоцитов является достоверным предиктором прогрессирования заболевания и неблагоприятного прогноза COVID-19. Их количество значительно снижается у пациентов с тяжелой формой заболевания [1, 10, 11]. Полученные нами данные коррелируются с результатами этих исследований.

Системная воспалительная реакция, развивающаяся при COVID-19, может приводить к значительному повышению уровня D-димера. Это связано с тем, что при системном воспалении активируется свертывающая система крови, развивается системный микроваскулит и образуются тромбы. В опубликованном исследовании Wu C. и соавторы сообщили, что повышенный уровень D-димера является предиктором тяжелого заболевания и смерти у пациентов с COVID-19. Эти данные подтверждает и исследование, проведенное Tang N., который с коллегами проанализировал 183 пациента с COVID-19 и обнаружил достоверное повышение D-димера у пациентов, умерших от COVID-19. В работе Chen G. также было показано, что пациенты с тяжелой формой COVID-19 имеют более высокий уровень D-димера. Наше исследование также выявило значительное повышение D-димера у пациентов с тяжелой и крайне-тяжелой формами COVID-19 [8].

Для дальнейшего выяснения факторов, приводящих к прогрессирующему течению COVID-19, нами был проведен бинарный регрессионный анализ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с тяжелой и крайне-тяжелой формами COVID-19 неблагоприятными

прогностическими маркерами явились уровни нейтрофилов, кальция крови, ЛДГ, СРБ и рентгенологическая КТ-тяжесть заболевания, оцененная с использованием 40-бальной шкалы (выше 19 баллов). Они имели более высокую точность, чувствительность и специфичность чем другие клинико-лабораторные показатели. Однако, при проведении аналогичного анализа для выявления наиболее вероятных маркеров неблагоприятного исхода заболевания, площадь под ROC-кривой выше 75% была выявлена только для двух показателей: возраст пациента старше 65 лет и уровень мочевины выше 5,4 ммоль/л. После выполнения бинарного регрессионного анализа с построением ROC кривой с использованием 5 моделей для каждой конечной точки мы получили следующие данные. Значимую ассоциацию с прогрессирующим течением заболевания продемонстрировала модель объединяющая 4 лабораторно-рентгенологических показателя: СРБ, лимфоциты, уровень кальция крови и рентгенологическая КТ-тяжесть заболевания, оцененная с использованием 40-бальной шкалы. Тогда как для прогнозирования краткосрочного исхода наиболее значимой явилась ассоциация только трех показателей: уровни лимфоцитов и кальция крови и рентгенологическая КТ-тяжесть заболевания, оцененная с использованием 40-бальной шкалы. Отсутствие во второй модели СРБ вероятно можно объяснить тем, что по данным исследований, опубликованных другими авторами, уровень кальция и лимфоцитов в крови в большей степени, чем СРБ, ассоциируется с объемом поражения легочной ткани, приводящей к развитию дыхательной недостаточности – основной причины смерти пациентов [4, 5, 7].

Заключение

Полученные нами данные доказали, что наиболее низкая кумулятивная выживаемость пациентов старше 65 лет с COVID-19 ассоциирована не просто с высоким уровнем СРБ, нейтрофилов, КТ-тяжести и низким уровнем лимфоцитов, а с их определенными пороговыми значениями. Следовательно, нужно уделять больше внимания пациентам с COVID-19 с изменением данных показателей не просто по отношению к референсным значениям, а именно по отношению к данным уровням этих показателей. Динамический контроль данных биомаркеров позволит предотвратить развитие цитокинового шторма и полиорганной недостаточности и может быть эффективным в снижении смертности тяжелых пациентов.

Литература (references)

1. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр “анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование sars-cov-2” (актив sars-cov-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т.26., № 4. – С. 116-131. [Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G. i dr. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. Russian Journal of Cardiology. – 2020. – V.26, N4. – P. 116-131. (in Russian)]
2. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н. и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой sars-cov-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке // Клиническая фармакология и терапия. – 2020. – Т. 29., № 2. – С. 21-29. [Gly`bochko P.V., Fomin V.V., Avdeev S.N. i dr. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. Clinical pharmacology and therapy. – 2020. – V29, N2. – P. 21-29. (in Russian)]
3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [Интернет]. Версия 10 (08.02.2021)
4. Alemzadeh E., Alemzadeh E., Ziaee M. et al. The effect of low serum calcium level on the severity and mortality of Covid patients: A systematic review and meta-analysis // Immunity, Inflammation and Disease. – 2021. – V.9, N4. – P. 1219-1228.
5. Chen G., Wu D., Guo W. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 // Journal of Clinical Investigation. – 2020. – N130. – P. 2620-2629.
6. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses // Nature Reviews Microbiology. – 2019. – N17. – P. 181-92.

7. Hashemi-Madani N., Emami Z., Janani L., Khamseh M.E. Typical chest CT features can determine the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of the observational studies // *Clinical Imaging*. – 2021. – N74. – P. 67-75.
8. Paliogiannis P., Mangoni A., Dettori P. et al. D-Dimer concentrations and COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis // *Frontiers in Public Health*. – 2020. – N8. – P. 432.
9. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Respiratory Medicine*. – 2020. – N8. – P. 420-422.
10. Yang A.P., Liu J.P., Tao W.Q. et al. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients // *International Immunopharmacology*. – 2020. – N84. – P. 106504.
11. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet*. – 2020. – N395. – P. 1054-1062.

Информация об авторах

Струтынская Анастасия Дмитриевна – аспирант кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ВО «Российская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. E-mail: strutynskaya@yandex.ru

Карнаушкина Мария Александровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов». E-mail: kar3745@yandex.ru

Тюрин Игорь Евгеньевич – доктор медицинских наук, главный внештатный специалист по лучевой и инструментальной диагностике Минздрава России, заведующий кафедрой рентгенологии и радиологии ФГБОУ ВО «Российская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. E-mail: igortyurin@gmail.com

Дворецкий Леонид Иванович – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова». E-mail: dvoretzki@mail.ru

Дядина Юлия Андреевна – заведующая терапевтическим отделением Московской городской клинической больницы имени В. В. Виноградова. E-mail: roxy1976@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616-006.446.2

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.10 EDN: HZJHIO

ОСОБЕННОСТИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА В РЕСПУБЛИКЕ ХАКАСИЯ© Смирнова О.В.^{1,2}, Кулумаева К.А.²¹Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Россия, 660022, Красноярск, ул. П. Железняка, 3Г²Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова, Россия, 655017, Абакан, ул. Ленина, 92/1*Резюме***Цель.** Изучить влияние терапии на клиническое течение хронического лимфолейкоза.**Методика.** В группу изучения были включены 39 пациентов с ХЛЛ, в возрасте от 51 до 88 лет, проходивших лечение в четвертом терапевтическом отделении в ГБУЗ РХ «Республиканская клиническая больница». Статистическую значимость различий в сравниваемых независимых выборках определили с помощью непараметрического критерия хи квадрат с поправкой Йейтса. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.**Результаты.** Из всех схем лечения наиболее часто применялся протокол RFC у 34 пациентов. Полный ответ был достигнут у 18 больных, частичный ответ – у 10 больных, прогрессирование заболевания выявлено у 6 больных. При первичном поступлении у всех больных ХЛЛ обнаруживались только гематологические изменения, после проведенной терапии расширились гематологические осложнения, добавились геморрагические, инфекционные, церебральные, расстройство желудочно-кишечного тракта, синдром распада клеток. Выявлена высокая коморбидность ХЛЛ с сердечно-сосудистыми и заболеваниями желудочно-кишечного тракта.**Заключение.** Наиболее часто в лечении больных хроническим лимфолейкозом применялся протокол RFC. Комбинация RFC позволяет получить общий ответ у 82% первичных больных ХЛЛ, при этом у 53% пациентов отмечается полная ремиссия. Эффективность цитостатической терапии у пациентов с ХЛЛ выше при применении стандартной терапии RFC относительно всех других программ, и применение протокола RFC достоверно увеличивает вероятность достижения полной ремиссии. При использовании различных схем химиотерапии при ХЛЛ возникали как негематологические, так и гематологические осложнения. Наибольшее количество нежелательных явлений от химиотерапии возникало при схеме лечения FCR, наименьшее – при монотерапии ритуксимабом. Неблагоприятным прогностическим фактором является наличие дополнительных онкологических заболеваний и болезней почек, считаем целесообразным определение клиренса креатинина у всех больных ХЛЛ до начала химиотерапии. Острая сосудистая патология значительно ограничивает возможности проведения химиотерапии у пациентов с ХЛЛ.**Ключевые слова:** хронический лимфолейкоз, химиотерапия, ритуксимаб**FEATURES OF PERSONALIZED THERAPY FOR CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA IN THE REPUBLIC OF KHAKASSIA**Smirnova O.V.¹, Kulumaeva K.A.²¹Scientific Research Institute of medical problems of the North (SRI MPN), 3G, Partizan Zheleznyak St., 660022, Krasnoyarsk, Russia²Khakass State University named after N.F. Katanov, 92/1, Lenin St., 655017, Abakan, Russia*Abstract***Objective.** To study the effect of therapy on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia.**Methods.** The study group included 39 patients with CLL, aged 51 to 88 years, who were treated in the

fourth therapeutic department at the Republican Clinical Hospital. Statistical significance of differences was determined using the nonparametric χ^2 test - Pearson's chi-square test, Fisher's test, chi-square test with Yates correction. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. Of all the treatment regimens, the RFC protocol was used most frequently in 34 patients. Complete response was achieved in 18 patients, partial response - in 10 patients; disease progression was detected in 6 patients. At the initial admission, all patients with CLL showed only hematological changes, after the therapy, hematological complications expanded, hemorrhagic, infectious, cerebral, gastrointestinal disorders, and cell decay syndrome were added. A high comorbidity of CLL with cardiovascular diseases and diseases of the gastrointestinal tract was revealed.

Conclusion. The RFC protocol was most often used in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia. The combination of RFC allows obtaining an overall response in 82% of primary CLL patients, while 53% of patients have a complete remission. The effectiveness of cytostatic therapy in patients with CLL is higher with standard RFC therapy relative to all other programs, and the use of the RFC protocol significantly increases the likelihood of achieving complete remission. When using various chemotherapy regimens for CLL, both non-hematological and hematological complications occurred. The greatest number of adverse events from chemotherapy occurred with the FCR treatment regimen, the smallest - with rituximab monotherapy. An unfavorable prognostic factor is the presence of additional oncological diseases and kidney diseases; we consider it appropriate to determine creatinine clearance in all patients with CLL before starting chemotherapy. Acute vascular pathology significantly limits the possibilities of chemotherapy in patients with CLL.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, chemotherapy, rituximab

Введение

В современном мире хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – самый частый вид лейкоза у взрослых лиц. Частота его составляет 4:100 000 в год и увеличивается с возрастом [7]. Хотя это заболевание до сих пор считается неизлечимым, в последнее время произошли существенные изменения в подходах к его терапии, появились новые иммунохимиотерапевтические комбинации, изменяющие естественное течение заболевания с увеличением продолжительности жизни пациентов [19]. Чаще ХЛЛ встречается у мужчин, соотношение заболевших мужчин и женщин составляет 2:1 [1]. Болеют в основном лица старше 50 лет. Большинство случаев ХЛЛ составляет В-клеточная форма (95%). На долю Т-клеточной формы приходится около 5% от всех наблюдений ХЛЛ, в основном регистрируемых в странах Азии [6]. Учитывая, что большинство заболевших – пожилые люди, цели лечения часто в большей мере определяются возрастом, числом и тяжестью сопутствующих заболеваний, нежели биологическими характеристиками опухолевых клеток [15]. Особенностью лимфоцитов при ХЛЛ является их функциональная неполноценность с нарушениями механизмов антителообразования, что приводит к появлению у больных различных инфекционных осложнений [11]. Инфекционные осложнения являются основной причиной смертности больных с ХЛЛ. Смертность от инфекций составляет 30–50 % от всех случаев с летальным исходом [1]. Резистентность к иммунохимиотерапии при данном заболевании имеет неблагоприятное прогностическое значение [11]. Таким образом, возникает вопрос об оптимальной стратегии лечения, которая бы обеспечила максимально вероятную пятилетнюю выживаемость больного ХЛЛ.

Целью работы явилось изучение влияния терапии на клиническое течение хронического лимфолейкоза.

Методика

Исследование на клинической базе Хакасского государственного университета ГБУЗ РХ «Республиканская клиническая больница им. Г. Я. Ремишевской» включало ретроспективную работу с медицинской документацией: формой 003/у: Медицинская карта стационарного больного. В рамках исследования проведен анализ 71 историй болезни каждого курса химиотерапии за период с 2018 по 2019 гг. с изучением и оценкой анамнестических, клинико-

лабораторных данных (развернутый клинический анализ крови, биохимический общетерапевтический анализ крови), данных коагулограммы (для уточнения наличия гемолитических осложнений ХЛЛ), миелограммы, инструментального обследования: УЗИ лимфатических узлов (периферических, внутрибрюшных и забрюшинных) и внутренних органов (органов брюшной полости), также проведен расчет клиренса креатинина по формуле Кокрофта—Голта.

В группу исследования были включены 39 пациентов с установленным диагнозом хронический лимфоцитарный В-клеточный лейкоз, проходившие лечение в четвертом терапевтическом отделении ГБУЗ РХ «Республиканская клиническая больница им. Г. Я. Ремишевской» за период с 2018 по 2019 гг. (71 курс химиотерапии). Возраст пациентов на момент проведения исследования составил от 51 до 88 лет, Ме 69 [61,0-73,0], возраст на момент первичного обращения от 48 до 85 лет, Ме 63 [56,0-69,0].

По результатам исследования в пакете электронных таблиц MS Excel была сформирована база данных, на основе которой с помощью пакетов прикладных программ Statistica 8.0 производился статистический анализ. Результаты представлены в виде абсолютных и относительных величин (%). Статистическую значимость различий в сравниваемых независимых выборках определили с помощью непараметрического критерия хи квадрат с поправкой Йейтса. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе исследования было выявлено, что пациенты ХЛЛ получали противоопухолевую терапию сочетаниями препаратов: протокол RFC (ритуксимаб – 1 цикл: 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы: 500 мг/м² в/в кап., флударабин – 25 мг/м² в/в кап., дни 1-3., циклофосфамид – 250 мг/м² в/в кап., дни 1-3) был использован у 34 больных ХЛЛ (47,9%), протокол BR (бендамустин – 90 мг/м² в/в кап., дни 1, 2., ритуксимаб – 1 цикл: 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы: 500 мг/м² в/в кап.) применялся у 14 пациентов (19,7%), по данным литературы, комбинация BR является эффективной технологией лечения рецидивирующего и рефрактерного ХЛЛ [16, 17]. Протокол RL (ритуксимаб – 1 цикл: 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы: 500 мг/м² в/в кап., лейкеран (хлорамбуцил) – 10 мг/м² внутрь, дни 1-7) получали 10 пациентов (14,1%), RFC-lite (ритуксимаб – 1 цикл: 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы: 500 мг/м² в/в кап.; флударабин – 20 мг/м² внутрь, дни 1-3; циклофосфамид – 150 мг/м² внутрь, дни 1-3) – 3 (4,2%) больных, RCOP (ритуксимаб, циклофосфамид, винкрестин, преднизолон) также 3 (4,2%) человек, монотерапию ритуксимабом назначали 6 (8,5%) пациентам, монотерапию ибрутинибом – 1 (1,4%) (табл. 1).

Таким образом, из всех схем лечения наиболее часто применялся протокол RFC у 47,9% пациентов, выявленные различия были статистически достоверны ($p=0,0003$; $p=0,0001$). Эффект противоопухолевой терапии у пациентов с ХЛЛ выше при использовании стандартной терапии RFC [10, 13].

Таблица 1. Схемы лечения, используемые для терапии больных хроническим лимфолейкозом

Схемы лечения	Количество больных	
	Абс. (n)	Отн. (%)
RFC	34	47,9
BR	14	19,7*
RL	10	14,1**
Монотерапия ритуксимабом	6	8,5
RFC-lite	3	4,2
R-COP	3	4,2
Монотерапия ибрутинибом	1	1,4
Всего	71	100

Примечание: *P1 – статистически значимые различия между схемой лечения RFC и схемой лечения BR, $p=0,01$; **P2 – статистически значимые различия между схемой лечения RFC и схемой лечения RL, $p=0,01$

Таблица 2. Первая линия терапии больных ХЛЛ. Схема терапии и ответ на лечение

Схема терапии	Полная ремиссия	Частичная ремиссия	Прогрессия
RFC (n=34)	18 (53%)	10 (29%)	6 (18%)
RFC-lite (n=3)	2 (67%)	1 (33%)	-
RL (n=2)	-	1 (50%)	1 (50%)

Лечение по протоколу RFC было начато при первичной диагностике заболевания 34 пациентам (табл. 2). Полную ремиссию констатировали при отсутствии лимфатических узлов >1,5 см, отсутствии гепатоспленомегалии, лимфоциты крови <4×10⁹/л, костный мозг нормоклеточный, <30% лимфоцитов, тромбоциты >100×10⁹/л, гемоглобин >110 г/л, нейтрофилы >1,5×10⁹/л. Частичную ремиссию считали при уменьшении лимфатических узлов ≥50%, гепатомегалии – уменьшение ≥50%, спленомегалии – уменьшение ≥50% от величины, на которую увеличена исходно, лимфоциты крови – уменьшение ≥50% от исходного уровня, костный мозг – уменьшение инфильтрации костного мозга на 50%, тромбоциты >100×10⁹/л или повышение ≥50% от исходного, гемоглобин >110г/л или повышение ≥50% от исходного, нейтрофилы >1,5×10⁹/л. Прогрессию болезни констатировали при увеличении размеров ранее пораженных или появлении новых лимфатических узлов, увеличении размеров печени, селезенки и числа лимфоцитов во время терапии. Полный ответ был достигнут у 18 больных (53%), частичный ответ – у 10 больных (29%). Прогрессирование зарегистрировано у 6 (18%) больных. Применение протокола RFC достоверно увеличивает вероятность достижения полной ремиссии [9, 12]. Флударабин подавляет экспрессию белков защиты клеток от системы комплемента (CD55, CD59, CD49) и, таким образом, усиливает действие ритуксимаба. При этом ритуксимаб сенсibiliзирует клетки В-ХЛЛ к действию флударабина и других цитостатиков [18]. В отличие от механизмов действия обычных химиопрепаратов, противоопухолевая активность ритуксимаба в той или иной степени опосредуется прямой индукцией апоптоза, комплемент- и антителозависимой цитотоксичностью. Особенность этого препарата заключается в его способности потенцировать действие многих цитостатиков. Однако, несмотря на разные механизмы противоопухолевой активности, в литературе описано развитие устойчивости к цитостатикам клеточных линий, резистентных к ритуксимабу [4,8]. При прогрессировании заболевания происходит усугубление дисбаланса в соотношении цитотоксической (CD3⁺/CD8⁺) и хелперной (CD3⁺/CD4⁺) субпопуляций Т-лимфоцитов, рост числа NK-клеток [20,28]. Протокол RFC-lite в качестве первой линии терапии назначался пациентам в возрасте старше 70 лет с высоким уровнем коморбидности. Полная ремиссия была достигнута у 2 (67%) пациентов, частичная – у 1 (33%). Лечение по протоколу RL в качестве первой линии назначалось 2 пациентам. При этом у 1 пациента отмечалось прогрессирование заболевания (в анамнезе из-за нарушения функции почек и азотемии, возникла дополнительная миелосупрессия), а в другом случае, напротив, была достигнута частичная ремиссия.

В исследовании оценивались осложнения ХЛЛ у пациентов до и после химиотерапии по результатам лабораторных данных. При первичном поступлении обнаруживались следующие осложнения: гематологические (изменения в анализах крови) у 39 (100%) больных хроническим лимфолейкозом, проявляющиеся абсолютным лейкоцитозом из-за относительного и абсолютного лимфоцитоза, гемолитические: у 2 пациентов (5,1%) в виде тромбоцитопении и анемии. Тромбоцитопения до начала химиотерапевтического лечения может расцениваться, как аутоиммунное осложнение, которое встречается реже, чем АИГА, всего у 2-3% больных хроническим лимфолейкозом [22,26]. Как правило, тромбоцитопения обнаруживается при длительном существовании заболевания. Тромбоцитопения обусловлена прогрессированием лейкозного процесса, инфильтрацией костного мозга лейкозными клетками и, соответственно, сокращением мегакариоцитарного ростка, а также появлением аутоантител против тромбоцитов. В развитии тромбоцитопении играет роль и повышенное разрушение тромбоцитов в селезенке [27]. Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) развивается в течение заболевания у 10-25 % больных хроническим лимфолейкозом, что в 8 раз превышает ее частоту при других гемобластозах [3]. Цитопения при ХЛЛ может быть разного генеза. ХЛЛ чаще (94% случаев) происходит из клетки-предшественницы В-лимфоцитов, при этом могут повышаться содержание Т-клеток, особенно Т-супрессоров в крови и селезенке. Повышенное содержание Т-субпопуляции, приводит к подавлению пролиферации клеток-предшественниц эритропоэза, мегакариопоэза, в частности, БОЕ-Э, КОЕ-ГМ, что способствует развитию анемии и тромбоцитопении [30]. После химиотерапии у больных ХЛЛ обнаруживались следующие осложнения в зависимости от вида проводимой противоопухолевой терапии.

После проведения терапии RFC-lite у 1 пациента (2,6%) отмечались следующие осложнения: агранулоцитоз без очагов инфекции, нейтропения и тромбоцитопения легкой степени тяжести, что не противоречит данным литературы и обусловлено действием препаратов [1]. Согласно собственным результатам, прием ибрутиниба характеризовался умеренной токсичностью, отмечалась тромбоцитопения, нейтропения (2,6%). В исследовании на фоне лечения ибрутинибом не наблюдалось развитие инфекционных осложнений, что подтверждается данными других авторов о том, что риск развития инфекций при приеме ибрутиниба достаточно низкий [24]. Ибрутиниб действует быстро, и у большинства пациентов происходит значительное сокращение массы опухоли в первые несколько недель. Это приводит к восстановлению иммунитета и уменьшению количества инфекций [5]. Ибрутиниб, ковалентный ингибитор тирозинкиназы Брутона (ВТК), ингибирует передачу сигналов рецепторов В-клеток и является эффективным при лечении ХЛЛ. ВТК имеет важное значение в эмбриогенезе лимфоцитов, и ее отсутствие приводит к развитию агаммаглобулинемии. Инактивирующие мутации зародышевой линии в ВТК вызывают тяжелый дефект В-клеток и агаммаглобулинемию. Предполагается, что зрелые нормальные лимфоциты, продуцирующие антитела, могут секретировать больше иммуноглобулинов, в то время как в опухолевых клетках при ХЛЛ, снижается выработка иммуноглобулинов, именно они элиминируются ибрутинибом. Кроме того, стимулирующие сигналы, предоставляемые повышением уровня BAFF (фактор активации В-клеток сыворотки), могут способствовать появлению нормальных В-клеток. Режим FCR вызывал нейтропению у 8 пациентов (20,5%), гемолитическую анемию у 6 больных ХЛЛ (15,4%), которая была купирована приемом ГКС, у 2,6% больных наблюдались петехии на коже, носовое кровотечение, кровоизлияния в сетчатку обоих глаз, агранулоцитоз был у 5,1%. Статистически значимых различий в частоте нейтропении и анемии в зависимости от режима химиотерапии не выявлено ($p > 0,05$). Согласно данным различной литературы [3,15] важная роль в редукции доз цитостатических препаратов при проведении стандартной терапии ХЛЛ принадлежит гематологической токсичности флударабина.

Также при проведении режима FCR обнаруживались осложнения в виде диареи у 12,8% больных ХЛЛ, лихорадки у 25,6%, пневмонии (2,6%) и герпетических инфекций (5,1%). В патогенезе ХЛЛ развивается дефект апоптоза в циркулирующих опухолевых клетках и лимфоцитах, находящихся в фазах G0/G1, и активная пролиферация клеток иммунной системы, из специализированных ниш микроокружения, так называемых центров пролиферации [23,25]. Основная функция В-лимфоцитов – обеспечение гуморального иммунитета, а конечная стадия развития В-лимфоцита – иммуноглобулин-секретирующая плазматическая клетка. Особенностью лимфоцитов при ХЛЛ является их функциональная неполноценность в связи с тем, что опухолевые клетки вследствие изменений в клеточном геноме не трансформируются до плазматических клеток, что, в свою очередь, способствует резкому снижению выработки иммуноглобулинов в организме больного. Таким образом, сниженное количество иммуноглобулинов является отражением неспособности лейкозных В-лимфоцитов к нормальному антителообразованию и обычно коррелирует с частотой бактериальных инфекций [3, 31]. Присущий заболеванию иммунодефицит еще больше усугубляется лечением. Недостаточное количество и функциональная неполноценность Т-лимфоцитов обуславливают склонность больных к вирусным заболеваниям.

При применении схемы BR зафиксированы гематологические осложнения химиотерапии в виде нейтропении (12,8%), тромбоцитопении (15,3%), лимфопении (7,7%). По данным литературы [4,16], на фоне терапии бендамустином следует регулярно, как минимум 1 раз в неделю контролировать показатели периферической крови из-за его гематологической токсичности. Снижение лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов, как правило, наблюдается на 14-20 день, восстановление - через 3-5 недель. Также после лечения протоколом BR наблюдались осложнения у 2,6% больных в виде эпизода повышения АД, потери сознания, судорог (купированы диазепамом, раствором магния сульфат), у 15,3% больных – рвота, тошнота (купированы метоклопрамидом). На фоне проведения курса RL – возникла легкая тромбоцитопения, анемия средней степени тяжести у 2 пациентов (5,1%), лихорадка – у 10,3%. При монотерапии ритуксимабом отмечалась гиперурикемия (5,1%), что также соответствует данным литературы [21, 29]. Ритуксимаб связывается с антигеном CD20 на В-лимфоцитах и инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток. Ритуксимаб опосредует быстрый лизис доброкачественных или злокачественных CD20-положительных клеток. Синдром лизиса опухоли включает гиперурикемию, гиперкалиемию, гипокальциемию, гиперфосфатемию, острую почечную недостаточность, повышение активности ЛДГ. Из осложнений после протокола R-COP выявлялись диарея у 5,1% (при жидком стуле – лоперамид), повышение АД – у 2,6% (табл. 3).

Таблица 3. Частота (%) нежелательных явлений, связанных с химиотерапевтическим лечением больных ХЛЛ

Виды терапии Осложнения	FCR	BR	FCR-lite	R-COP	RL	Ритуксимаб	Ибрутиниб
Нейтропения	20,5	12,8	2,6	-	-	-	2,6
Агранулоцитоз	5,1	-	2,6	-	-	-	-
Тромбоцитопения	-	15,3	2,6	-	5,1	-	2,6
Лимфопения	-	7,7	-	-	-	-	-
Анемия	15,4	-	-	-	5,1	-	-
Геморрагии	2,6	-	-	-	-	-	-
Лихорадка	25,6	-	-	-	10,3	-	-
Инфекции	7,7	-	-	-	-	-	-
Повышение АД	-	2,6	-	2,6	-	-	-
Судороги	-	2,6	-	-	-	-	-
Потеря сознания	-	2,6	-	-	-	-	-
Тошнота / рвота	-	15,3	-	-	-	-	-
Диарея	12,8	-	-	5,1	-	-	-
Гиперурикемия	-	-	-	-	-	5,1	-

Таким образом, на фоне применения различных схем лечения из негематологических осложнений при ХЛЛ чаще возникали инфекционные осложнения (7,7%), лихорадка (41%), диарея (20,5%), тошнота/рвота (15,3%), из гематологических – анемия (20,5%), нейтропения (38,5%), тромбоцитопения (17,9%). По данным исследования наибольшее количество нежелательных явлений от химиотерапии возникало при схеме лечения FCR, наименьшее – при монотерапии ритуксимабом. Гиперурикемия, обусловленная лечением ритуксимаба, связана с массивной гибелью лимфоцитов с CD20⁺-рецептором.

ХЛЛ – болезнь пожилого возраста, в подавляющем большинстве у таких больных имеется сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы, эндокринной, мочеполовой, нервной систем. Наличие коморбидных заболеваний способствует увеличению койко-дней, препятствует проведению полного цикла химиотерапии, увеличивает число осложнений после химиотерапии, способствует обострению многих сочетанных патологий после проведения курсов химиотерапии [2, 8]. Так по результатам нашего исследования у 3 пациентов с ХЛЛ проведение курсов химиотерапии было прервано и отсрочено в связи с острой сосудистой патологией (острый инфаркт миокарда (1 пациент), острое нарушение мозгового кровообращения (2 пациента)), все лечебные мероприятия были направлены на устранение неотложных состояний. При оценке коморбидности заболевания сердечно-сосудистой системы при ХЛЛ встречаются наиболее часто (74,4%; $p=0,03$). В остальном были выявлены заболевания желудочно-кишечного тракта (51,3%), эндокринной системы (25,6%), костно-мышечной системы (10,3%) (табл. 4).

Таблица 4. Коморбидность хронического лимфолейкоза с другими заболеваниями (%)

Сопутствующие заболевания	ХЛЛ
1. Заболевания сердечно-сосудистой системы	74,4*
2. Заболевания дыхательной системы	5,1
3. Заболевания ЖКТ	51,3**
4. Костно-мышечные заболевания	10,3
5. Заболевания нервной системы	7,7
6. Заболевания ЛОР-органов	5,1
7. Заболевания эндокринной системы	25,6
8. Заболевания мочеполовой системы	28,2
9. Онкологические заболевания	17,9

Примечание: *P1 – статистически значимые отличия сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы со следующими заболеваниями: дыхательной системы, мочеполовой системы, нервной системы, эндокринной системы, костно-мышечных заболеваний, заболеваний лор-органов, онкологических заболеваний, $p<0,05$; **P2 – статистически значимые отличия сопутствующих заболеваний ЖКТ со следующими сопутствующими заболеваниями: дыхательной системы, мочеполовой системы, нервной системы, эндокринной системы, костно-мышечных заболеваний, заболеваний лор-органов, онкологических заболеваний, $p<0,05$

По данным литературы [14, 24], заболевания представленных систем не оказывает значительного влияния на проводимую химиотерапию. У таких пациентов удается проводить курсы химиотерапии в полном объеме. Неблагоприятным прогностическим фактором является наличие сопутствующей онкопатологии и заболеваний почек. Согласно литературы [18], нарушение функции почек приводит к замедлению элиминации метаболитов флударабина и циклофосфида, широко распространено среди пожилых. В нашей работе мы дополнительно провели расчет клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта. Так, снижение расчетного клиренса креатинина менее 90 мл/мин отмечается у 46% пациентов, из них у 15% – снижение клиренса креатинина менее 60 мл/мин. Следовательно, при выборе режима химиотерапии необходимо учитывать у пациента наличие сопутствующих заболеваний, и их возможность обострения после курсов программной терапии.

Заключение

Наиболее часто в лечении больных хроническим лимфолейкозом применялся протокол RFC (34 пациента (47,9%)). Комбинация ритуксимаба, флударабина и циклофосфида (RFC) позволяет получить общий ответ у 82% первичных больных ХЛЛ, при этом у 53% пациентов отмечается полная ремиссия, что доказывает эффективность проводимой терапии. Эффективность цитостатической терапии у пациентов с ХЛЛ выше при применении стандартной терапии RFC относительно всех других программ. Применение протокола (RFC) является стандартом лечения пациентов с ХЛЛ, ранее не получавших терапию. В целом, при использовании различных схем химиотерапии при ХЛЛ возникали как негематологические (лихорадка и инфекционные осложнения), так и гематологические осложнения (анемия, нейтропения, тромбоцитопения).

Наиболее часто из сопутствующих заболеваний у больных ХЛЛ встречаются заболевания сердечно-сосудистой системы (74,4%). Неблагоприятным прогностическим фактором является наличие дополнительных онкологических заболеваний и болезней почек, считаем целесообразным определение клиренса креатинина у всех больных ХЛЛ до начала химиотерапии. Острая сосудистая патология (инфаркт миокарда, острые тромбоз и эмболия, ишемический или геморрагический инсульты и т.д.) значительно ограничивают возможности проведения химиотерапии у пациентов с ХЛЛ. У 3 из 34 больных с ХЛЛ (8,8%) было отсрочено проведение курсов химиотерапии у 3 пациентов в связи с неотложными состояниями.

Литература (references)

1. Бахтина В.И., Демко И.В., Кравченко С.К., Протопопова Е.Б. Хронический лимфолейкоз // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №3. – С. 126-139. [Bakhtina V.I., Demko I.V., Kravchenko S.K., Protopopova E.B. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. Modern problems of science and education. – 2016. – N3. – P. 126-139. (in Russian)]
2. Войцеховский В.В., Есенина Т.В., Мишкурова К.М. и др. Терапия хронического лимфолейкоза в реальной клинической практике // Амурский медицинский журнал. – 2017. – №2. – С. 29-33. [Voitsekhovskii V.V., Esenina T.V., Mishkurova K.M. i dr. *Amurskii meditsinskii zhurnal*. Amur Medical Journal. – 2017. – N2. – P.29-33. (in Russian)]
3. Горячева С.Р., Сорокина Т.В., Аль-Ради Л.С. и др. Возможности терапии рецидива хронического лимфолейкоза, отягощенного аутоиммунными осложнениями // Медицинский совет. – 2018. – №10. – С.92-96. [Goryacheva S.R., Sorokina T.V., Al'-Radi L.S. i dr. *Meditsinskii sovet*. Medical Advice. – 2018. – N10. – P. 92-96. (in Russian)]
4. Даниленко А.А., Шахтарина С.В., Фалалеева Н.А. Современные возможности лечения хронического лимфоцитарного лейкоза. Сибирский онкологический журнал. – 2020. – Т.6, №19. – С. 106-118. [Danilenko A.A., Shakhtarina S.V., Falaleeva N.A. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*. Siberian Journal of Oncology. – 2020. – V.6, N19. – P. 106-118. (in Russian)]
5. Дмитриева Е.А., Никитин Е.А., Маркова Е.Е., Птушкин В.В. Частота и факторы, предрасполагающие к инфекциям, у больных хроническим лимфолейкозом, получающих ибрутиниб // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2019. – №12. – С. 438-448. [Dmitrieva E.A., Nikitin E.A., Markova E.E., Ptushkin V.V. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye*

- issledovaniya i klinicheskaya praktika. Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice.* – 2019. – №12. – P. 438-448. (in Russian)]
6. Загретдинова Д.Р., Газдалиева Л.М. Применение иммунокорректирующих препаратов при хроническом лимфолейкозе // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – № 4. – С. 459-461. [Zagretdinova D.R., Gazdalieva L.M. *Mezhdunarodnyi studencheskii nauchnyi vestnik. International Student Scientific Bulletin.* – 2018. – N4. – P.459-461. (in Russian)]
 7. Захарова М.Н., Коробкин А.В., Киселева М.О. и др. . Результаты терапии хронического лимфолейкоза // Вестник Челябинской областной клинической больницы. – 2015. – №2. – С.31-33. [Zakharova M.N., Korobkin A.V., Kiseleva M.O. i dr. *Vestnik Chelyabinskoi oblastnoi klinicheskoi bol'nitsy. Bulletin of the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital.* – 2015. – N2. – P.31-33. (in Russian)]
 8. Зуховицкая Е.В., Фиясь А.Т., Селило Ю.Н. Заболеваемость и результаты терапии пациентов с хроническим лимфолейкозом взрослого населения Гродненской области в 2005-2012 гг. // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2013. – №4. – С. 94-96. [Zukhovitskaya E.V., Fiyas' A.T., Selilo Yu.N. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. Journal of Grodno State Medical University.* – 2013. – N4. – P. 94-96. (in Russian)]
 9. Клинушкина Е. Ф., Катаева Е. В., Голенков А. К., Митина Т. А. Современная противоопухолевая терапия хронического лимфолейкоза и иммунологические критерии эффективности лечения // Вестник гематологии. – 2020. – Т.16, №4. – С.16–34. [Klinushkina E. F., Kataeva E. V., Golenkov A. K., Mitina T. A. *Vestnik gematologii. Bulletin of Hematology.* – 2020. – V.16, N4. – P. 16-34. (in Russian)]
 10. Крячок И.А. Хронический лимфолейкоз: Новое в лечении подходы к терапии первой линии и их эволюция // Клиническая онкология. – 2013. – №3. – С. 121-129. [Kryachok I.A. *Klinicheskaya onkologiya. Clinical oncology.* – 2013. – N3. – P. 121-129. (in Russian)]
 11. Куркина Н.В., Репина Е.А., Машнина Н.Н. Применение ибрутиниба при рефрактерном течении хронического лимфолейкоза и у пациентов группы высокого риска // Клиническая онкогематология. – 2019. – №12. – С.278–281. [Kurkina N.V., Repina E.A., Mashnina N.N. *Klinicheskaya onkogematologiya. Clinical oncohematology.* – 2019. – N12. – P. 278-281. (in Russian)]
 12. Морозова О.М., Усс Е.В., Могилевцев М.И., Усс А.Л. Преимущества использования иммунохимиотерапии в первой линии терапии хронического лимфолейкоза // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2018. – Т.4, №1. – С. 56-61. [Morozova O.M., Uss E.V., Mogilevtsev M.I., Uss A.L. *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa. Hematology. Transfusiology. Eastern Europe.* – 2018. – V.4, N1. – P. 56-61. (in Russian)]
 13. Никитин Е.А., Дмитриева Е.А. Ибрутиниб в лечении рефрактерного хронического лимфолейкоза // Клиническая онкогематология. – 2017. – №10. – С. 271-281. [Nikitin E.A., Dmitrieva E.A. *Klinicheskaya onkogematologiya. Clinical oncohematology.* – 2017. – N10. – P. 271-281. (in Russian)]
 14. Никитин Е.А. Выбор терапии у пожилых больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом // Эффективная фармакотерапия. – 2017. – №13. – С. 16-20. [Nikitin E.A. *Effektivnaya farmakoterapiya. Effective pharmacotherapy.* – 2017. – N13. – P. 16-20. (in Russian)]
 15. Петрова С.А., Газдалиева Л.М. Биохимические аспекты диагностики хронического лимфолейкоза // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – №4. – С. 481-484. [Petrova S.A., Gazdalieva L.M. *Mezhdunarodnyi studencheskii nauchnyi vestnik. International Student Scientific Bulletin.* – 2018. – N4. – P. 481-484. (in Russian)]
 16. Рыбас А. В. Хронический лимфолейкоз // Вестник молодого ученого. – 2015. – №4. – С. 40-45. [Rybas A. V. *Vestnik molodogo uchenogo. Bulletin of the Young scientist.* – 2015. – N4. – P.40-45. (in Russian)]
 17. Семочкин С.В., Аршанская Е.Г., Захаров О.Д. и др. Комбинация бендамустина и ритуксимаба в терапии рецидивирующего и рефрактерного хронического лимфолейкоза: результаты ретроспективного исследования // Онкогематология. – 2015. – №1. – С.16-23. [Semochkin S.V., Arshanskaya E.G., Zakharov O.D., Kotelnikova A.N. i dr. *Onkogematologiya. Oncohematology.* – 2015. – N1. – P. 16-23. (in Russian)]
 18. Стадник Е.А., Стругов В.В., Вирц Ю.В., Зарицкий А.Ю. Значение возраста и сопутствующих заболеваний в терапии хронического лимфолейкоза // Клиническая онкогематология. – 2016. – №9. – С. 162-175. [Stadnik E.A., Strugov V.V., Virts Yu.V., Zaritskii A.Yu. *Klinicheskaya onkogematologiya. Clinical oncohematology.* – 2016. – N9. – P. 162-175. (in Russian)]
 19. Стадник Е.А., Стругов В.В., Вирц Ю.В., Зарицкий А.Ю. Хронический лимфолейкоз. Рекомендации по диагностике и лечению // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2012. – №6. – С. 5-15. [Stadnik E.A., Strugov V.V., Virts Yu.V., Zaritskii A.Yu. *Byulleten' Federal'nogo tsentra serdtsa, krovi i endokrinologii im. V.A. Almazova. Bulletin of the Almazov Federal Center for Heart, Blood and Endocrinology.* – 2012. – N6. – P. 5-15. (in Russian)]
 20. Чуксина Ю.Ю., Шевелев С. В., Инюткина Н.В. и др. Иммунологические факторы прогноза при оценке

- эффективности лечения больных хроническим лимфолейкозом по программе R-FC // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2014. – №9. – С.349–354. [Chuksina Yu.Yu., Shevelev S. V., Inyutkina N.V. i dr. *Aktual'nye problemy gumanitarnykh i estestvennykh nauk*. Actual problems of humanities and natural sciences. – 2014. – N9. – P. 349-354. (in Russian)]
21. Asim A., Clint D. Chronic Lymphocytic Leukemia and the Side Effects of Therapy: 2017 Review // Missouri Medicine. – 2017. – N114. – P. 195-198.
 22. Boccellato E., Vitale C., Montalbano M. et al. Autoimmune Complications in Chronic Lymphocytic Leukemia in the Era of Targeted Drugs // Cancers. – 2020. – V.12, N2. – P. 282-288.
 23. Demir C., Ekinci O. Clinical and serological autoimmune complications in chronic lymphocytic leukemia. Wien. Klin. Wochenschr. – 2017. – N129. – P. 552-557.
 24. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D. et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. – 2018. V.21, N131. – P. 2745-60.
 25. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment // American Journal of Hematology. – 2019. – V.16, N94. – P. 1266-1287.
 26. Lancet Oncol. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. – 2016. – V.6, N17. – P. 779-790.
 27. Milne K., Sturrock B., Chevassut T. Chronic Lymphocytic Leukaemia in 2020: the Future Has Arrived // Current Oncology Reports. – 2020. – V.22, N4. – P. 36-45.
 28. Puente X., Bea S, Valdes-Mas R, et al. Non-coding recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. Nature. – 2015. – V.15, N7 – P.519-524.
 29. Rai K., Jain P. Chronic lymphocytic leukemia – Then and now // American Journal of Hematology. – 2016. – V.11, N92. – P. 330-340.
 30. Rodrigues C.A., Gonçalves M.V., ValérioIkoma M.R. Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: recommendations from the Brazilian Group of Chronic Lymphocytic Leukemia // Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. – 2016. – V.38. – P. 346-357.
 31. Sun C., Tian X., Lee Y.S. et al. Partial reconstitution of humoral immunity and fewer infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. Blood. – 2015. – V.126. – P.9-13.

Информация об авторах

Смирнова Ольга Валентиновна – доктор медицинских наук, доцент, руководитель лаборатории клинической патофизиологии НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН, профессор кафедры внутренних болезней МПСИ Хакасского государственного университета им. Н.Ф. Катанова. E-mail: ovsmirnova71@mail.ru

Кулумаева Карина Александровна – студентка МПСИ Хакасского государственного университета им. Н.Ф. Катанова. E-mail: ovsmirnova71@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.12-008.331.1:616.24-008.444

3.1.20 Кардиология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.11 EDN: IYRCKR

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ МИОКАРДА У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И НАРУШЕНИЯМИ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ

© Царёва В.М., Сундукова К.А., Осипова М.С., Царёв С.А., Евсеев А.В.

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

Резюме

Цель. Изучить процессы реполяризации желудочков у женщин с артериальной гипертонией и нарушениями дыхания во сне.

Методика. Обследована 121 пациентка с артериальной гипертонией (АГ) 1 и 2 степени в постменопаузе. Больные были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 89 женщин с АГ и нарушениями дыхания во сне (НДС), которые были разделены на 2 подгруппы. Ia подгруппу составили 42 женщины с лёгкой степенью тяжести апноэ сна (ИАГ более 5-14/ч). В Ib подгруппу включено 47 женщин со средней и тяжёлой степенью апноэ сна (ИАГ более 15/ч). Вторую группу составили 32 пациентки с АГ, не имеющие НДС. Пациенткам проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ («Миокард-Холтер», Россия) с оценкой процессов реполяризации желудочков (QTc, QTcd, QTcmax, QTcmin) и респираторное мониторирование (SomnoCheck micro (Германия)). Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA 10,0.

Результаты. Средний интервал QTc у женщин I и II групп был в пределах нормы и достоверно не различался. При этом, величина QTc была значимо выше (на 10,7 мс; $p < 0,05$) у пациенток Ib подгруппы по сравнению с пациентками, не имеющих НДС. Удлинение интервала QTc > 450 мс продолжительностью 1 минуту и более выявлялось на 20% чаще у женщин с апноэ сна ($\chi^2 = 5,5$; $p = 0,02$). При этом в Ib подгруппе на 24% чаще по сравнению с пациентками без НДС ($\chi^2 = 4,5$; $p = 0,04$) и на 24,4% чаще по сравнению с пациентками с легкой степенью апноэ ($\chi^2 = 5,3$; $p = 0,02$). Наблюдался рост дисперсии QTc по мере увеличения выраженности нарушений дыхания во сне. В Ib подгруппе QTcd была на 11,9% больше по сравнению со II группой ($p < 0,01$). Апноэ среднетяжелой и тяжелой степени увеличивает шанс развития QTc > 450 мс (≥ 1 минуты) в 2,7 раза по сравнению с пациентами, имеющими апноэ легкой степени и в 2,72 раза по сравнению с пациентами, не имеющими НДС ($p < 0,05$).

Заключение. Нарушения дыхания во сне средней и тяжелой степени у женщин с АГ в старшей возрастной группе взаимосвязаны с удлинением диагностически значимого QTc > 450 мс.

Ключевые слова: апноэ сна, нарушения дыхания во сне, артериальная гипертензия, реполяризация, интервал QT

ASSESSMENT OF MYOCARDIAL ELECTRICAL INSTABILITY INDICES IN WOMEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND SLEEP BREATHING DISORDERS

Tsareva V.M., Sundukova K.A., Osipova M.S., Tsarev S.A., Evseev A.V.

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

Abstract

Objective. To study ventricular repolarization processes in women with arterial hypertension and sleep breathing disorders.

Methods. 121 patients with arterial hypertension (AH) of grade 1 and 2 in postmenopause were examined. The patients were divided into 2 groups. The first group consisted of 89 women with AH and sleep breathing disorder (SBD), who were divided into 2 subgroups. Subgroup Ia consisted of 42 women with mild sleep apnea severity (IAH over 5-14/hr). The Ib subgroup included 47 women with moderate to severe sleep apnea (IAH more than 15/hr). The second group consisted of 32 patients with AH without VAT. The patients underwent Holter ECG monitoring ("Myocard-Holter", Russia) with the assessment of

ventricular repolarization processes (QTc, QTcd, QTcmax, QTcmin) and respiratory monitoring (SomnoCheck micro (Germany). Data were statistically processed using STATISTICA 10.0 software package.

Results. The mean QTc interval in women of groups I and II was within normal limits and did not differ significantly. The QTc value was significantly higher (by 10.7 ms; $p < 0.05$) in patients in subgroup Ib versus those without VAT. QTc interval prolongation > 450 ms for 1 minute or longer was found 20% more frequently in women with sleep apnea ($\chi^2 = 5.5$; $p = 0.02$). In the Ib subgroup, there was a 24% higher incidence compared to patients without VAT ($\chi^2 = 4.5$; $p = 0.04$) and a 24.4% higher incidence compared to patients with mild sleep apnea ($\chi^2 = 5.3$; $p = 0.02$). An increase in QTc variance was observed as the severity of sleep breathing disorders increased. In subgroup Ib, QTcd was 11.9% greater compared with group II ($p < 0.01$). Moderate to severe apnea increased the chance of developing QTc > 450 ms (≥ 1 minute) by 2.7 times compared to patients with mild apnea and by 2.72 times compared to patients without VAT ($p < 0.05$).

Conclusion. Sleep breathing disorders of moderate and severe degree in women with AH in older age group are associated with prolongation of diagnostically significant QTc > 450 ms.

Keywords: sleep apnea, sleep breathing disorders, arterial hypertension, repolarization, QT interval

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) – самое распространенное неинфекционное заболевание в мире, являющееся основной причиной для критических поражений сердечно-сосудистой системы [1]. Миф о том, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) относятся к разряду «мужских болезней» постепенно исчезает среди врачей и населения. Распространенность АГ среди российских женщин 45-54 лет достигает 54,45%, а начиная с возраста 55-64 лет эта цифра возрастает до 74,5%. Значительный рост продолжительности жизни населения во всем мире приведёт к тому, что популяция женщин в возрасте ≥ 60 лет к 2050 г. составит более 30% по отношению к их общему числу. В связи с этим крайне важно выявлять женщин с повышенным риском ССЗ среди старших возрастных групп [2].

Одним из ведущих пусковых моментов формирования АГ в постменопаузальном периоде у женщин является дефицит эстрогенов, что активизирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, способствуя выбросу сосудосуживающего пептида эндотелина [5, 12]. К клиническим особенностям течения АГ у женщин в постменопаузе можно отнести повышение краткосрочной вариабельности АД по данным суточного мониторинга, повышение ночного АД с формированием патологических вариантов суточного профиля АД типов «нон-диппер» и «найт-пикер» [4].

Менопауза является предиктором формирования не только АГ, но и синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС). СОАС в общей популяции взрослого населения чаще встречается у мужчин, чем у женщин, но с возрастом эта разница сглаживается. В постменопаузальном периоде практически у каждой второй женщины имеются проблемы со сном, включая и СОАС, в то время как в более молодом возрасте эти нарушения встречаются у 10-15% женщин [6].

Интермиттирующая гипоксия при СОАС и гипертрофия миокарда левого желудочка при АГ считаются общепризнанными факторами риска, приводящими к развитию электрической нестабильности миокарда [8]. Гипоксия и гиперкапния, микропробуждения и избыточное отрицательное внутригрудное давление прямо или опосредованно связаны с симпатической активацией. Дисфункцию автономной нервной системы можно рассматривать, как один из основополагающих патогенетических механизмов электрической нестабильности миокарда [9].

Кроме того в последние десятилетия активно изучаются неинвазивные электрокардиографические показатели электрической нестабильности миокарда, среди которых особое место отводится увеличению длительности и дисперсии интервалов QT. Пространственная вариабельность интервала QTc значимо больше у больных с желудочковыми аритмиями. По мере увеличения дисперсии интервала QTc повышается и значимость желудочковой эктопической активности миокарда [7]. Увеличение скорректированного интервала QT (QTc) является независимым фактором риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у взрослых, даже не имеющих клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний [9].

Цель исследования – изучить процессы реполяризации желудочков у женщин с артериальной гипертонией и нарушениями дыхания во сне.

Методика

Обследована 121 пациентка с артериальной гипертонией (АГ) 1 и 2 степени в постменопаузальном периоде. Средний возраст – $63,5 \pm 7,2$ лет. Длительность менопаузы составила $12,2[6;17]$ лет; длительность АГ – $13,4[7;19]$ лет. Больные были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 89 женщин с АГ и нарушениями дыхания во сне, которые были разделены на 2 подгруппы в зависимости от степени тяжести апноэ. Ia подгруппу составили 42 женщины с лёгкой степенью тяжести апноэ сна. В Ib подгруппу включено 47 женщин со средней и тяжёлой степенью апноэ сна. Вторую группу составили 32 пациентки с АГ, не имеющие нарушений дыхания во сне.

Основная группа и группа сравнения были сопоставимы по возрасту, длительности АГ и её степени (уровню АД), риску течения заболевания, длительности постменопаузы, наличию/отсутствию хронических заболеваний, наследственной отягощенности по сердечно-сосудистым заболеваниям, лекарственной терапии и не имели достоверных различий.

Критерии исключения: не допускалось наличие у исследуемых лиц обострений хронических заболеваний, гемодинамически значимых пороков сердца, сахарного диабета, а также дыхательной, почечной и печёночной недостаточности, ХСН IIБ и III стадии, ФК 3,4 NYHA. У женщин отсутствовали клинико-anamnestические данные за ИБС, документированный перенесенный ИМ. В исследование не включались больные при наличии у них гематологических и аутоиммунных болезней, злокачественных опухолей, черепно-мозговых травм. При выявлении у обследованных на ЭКГ постоянной формы ФП, нарушения синоатриальной и атриовентрикулярной проводимости, блокады ножек пучка Гиса, нечёткой дифференциации зубца Т – эти пациенты также не включаются в исследование. Не допускалось наличие у женщин синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта, синдрома слабости синусового узла, наличие электрокардиостимулятора.

Для суточной регистрации ЭКГ использовали систему холтеровского мониторирования ЭКГ «Миокард -Холтер» (НИМП ЕСН, Россия). Помимо компьютерной дешифровки, все результаты записи ЭКГ просматривались визуально. Подобный анализ результатов повышал достоверность исследования. Автоматически производился анализ процессов реполяризации желудочков. Интервал QT измерялся автоматически от самой ранней точки комплекса QRS до максимально поздней точки зубца Т в месте его перехода в изоэлектрическую линию. В исследовании использовалась скорректированная величина интервала QT, полученная путём преобразования с помощью формулы Н. Bazzet (1920) в модификации Taran и Szilagiy (1947):

$$QT_c \text{ (мс)} = QT / \sqrt{\text{корень квадратный из предшествующего RR}},$$

где QT_c – продолжительность скорректированного интервала QT, QT – продолжительность интервала QT, RR – длительность кардиоцикла.

Респираторное мониторирование проводилось на аппарате SomnoCheck micro (Weinmann, Германия). Аппарат программировался заранее в соответствии с привычным временем и распорядком ночного сна пациента. Регистрировался ороназальный воздушный поток с использованием мягких носовых канюль, соединённых с регистратором потока воздуха. Параллельно проводилась регистрация насыщения крови кислородом (SaO_2) методом пальцевой пульсоксиметрии. Степень тяжести нарушений дыхания во сне оценивали по индексу апноэ/гипопноэ (ИАГ) – соб/ч. ИАГ рассчитывался по формуле: (количество апноэ + количество гипопноэ)/длительность сна в часах. Продолжительность эпизодов апноэ и гипопноэ при этом должна была быть не менее 10 с. ИАГ <5 эпизодов в час считали нормой (нарушения дыхания во сне отсутствуют), 5-14 легкая степень, 15-29 – средняя степень тяжести, 30 и более – тяжелая степень НДС.

Статистический анализ полученных результатов исследования проводился с применением пакета статистических программ STATISTICA версия 10.0 с использованием стандартных алгоритмов вариационной статистики. Числовые данные представлены в форме среднего значения \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$) в случае нормального распределения и в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (25-75%)) для признаков с распределением, отличным от нормального. Достоверной считалась разница при уровне $p < 0,05$. Оценка статистической

значимости качественных учетных признаков производилась расчетом χ^2 Пирсона, χ^2 с поправкой Йетса и точного критерия Фишера. Для определения силы ассоциации были рассчитаны таблицы сопряженности. Анализ влияния фактора осуществлялся методом расчета отношения шансов (OR) и его доверительного интервала (ДИ).

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ процессов реполяризации желудочков представлен в табл. 1. Полученные результаты свидетельствуют, что средний за сутки QTc интервал у женщин с АГ и нарушениями дыхания во сне ($433,6 \pm 16,1$ мс) и у пациенток без нарушений дыхания во сне ($427,1 \pm 19,4$ мс) был в пределах нормативных значений и не имел достоверных различий между этими группами. При этом как в I так и во II группе более чем у половины женщин (66,3% и 59,4% соответственно; $\chi^2=0,4$; $p>0,05$) было зарегистрировано проходящее удлинение интервала QTc. В тоже время, удлинение QTc >450 мс продолжительностью 1 минута и более, т.е. диагностически значимое выявлялось чаще у женщин с апноэ сна (58,4%) по сравнению с пациентками без апноэ (34,4%). Различия составили 20% и были достоверны ($\chi^2=5,5$; $p=0,02$). В основной группе QTcd составила $70,8 \pm 13,7$ мс, а в группе пациенток без нарушений дыхания во сне – $67,5 \pm 15,1$ мс. Различия составили 4,7% и были не достоверны ($p>0,05$). Не было различий и по QTc min. Статистически значимые различия получены по среднему QTc max ($468,6 \pm 19,6$ мс в первой группе и $455,8 \pm 17,7$ мс – во второй группе; $p<0,05$). Суммарное время удлинения QTc >450 мс (исходя из общего времени мониторинга равного 24 ч. или 100%) составило 23,7% в основной группе и было в два раза больше по сравнению с группой женщин без апноэ (10,6% времени мониторинга), однако различия не достигли статистической значимости.

Таблица 1. Показатели процессов реполяризации желудочков у женщин с АГ и нарушениями дыхания во сне по сравнению с группой сравнения (M±SD; %)

Показатели	I группа, n=89	II группа, n=32	p
QTc, мс	$433,6 \pm 16,1$	$427,1 \pm 19,4$ мс	$p>0,05$
QTc max, мс	$468,6 \pm 19,6$	$455,8 \pm 17,7$	$p<0,05$
QTc min, мс	$397,8 \pm 17,6$	$389,6 \pm 18,1$	$p>0,05$
QTcd, мс	$70,8 \pm 13,7$	$67,5 \pm 15,1$	$p>0,05$
QTc>450 мс, (n и %)	59 (66,3)	19 (59,4)	$p>0,05$
QTc>450 мс в течение ≥ 1 минуты (n и %)	52 (58,4)	11 (34,4)	$p=0,02$
QTc>450 мс, % времени мониторинга	23,7	10,6	$p>0,05$

Анализ результатов ранее выполненных исследований [10] показал, что у пациентов с СОАС интервал QT и его производные (QTc и его дисперсия, QTарех/ RR и QTend/RR, TrTe) имели большую продолжительность чем в группах сравнения. Подобная взаимосвязь наблюдалась как при наличии сопутствующих заболеваний, так и в их отсутствии. Другие исследователи изучали изменения процессов реполяризации миокарда и нарушения ритма сердца в связи с апноэ сна, в том числе, на фоне терапии РАР. Выявлена средней силы положительная корреляция между ИАГ и длиной QTc ($r=0,6$, $p<0,05$), ИАГ и TrTес ($r=0,45$, $p<0,05$). Было показано, что применение РАР сокращает данные интервалы, а отмена РАР вновь приводит к их удлинению [13].

Проведён анализ интервала QT и его дисперсии в зависимости от степени тяжести нарушений дыхания во сне (табл. 2). Пациентки I группы (89 человек) были разделены на две подгруппы в зависимости от степени тяжести апноэ. Ia подгруппу составили 42 женщины с лёгкой степенью тяжести апноэ сна (ИАГ=5-14/ч). В Ib подгруппу включено 47 женщин. Из них 40 пациенток со средней степенью апноэ (ИАГ=15-29/ч) и 7 женщин с тяжёлой степенью нарушений дыхания во сне (ИАГ более 30/ч).

Таблица 2. Показатели процессов реполяризации желудочков у женщин с АГ в зависимости от степени тяжести нарушений дыхания во сне по данным ХМ ЭКГ (M±SD)

Показатели	Ia подгруппа, n=42	Ib подгруппа, n=47	II группа, n=32	p
QTc, мс	429,9±17,6	437,8±15,3	427,1±19,4 мс	p Ib – II <0,05
QTc max, мс	465,9±22,5	471,3±21,4	457,1±17,7	p Ib – II <0,01
QTc min, мс	398,2±17,6	396,2±18,3	389,6±18,1	нд
QTcd, мс	67,7±12,6	75,1±13,5	66,2±15,1	p Ib – II <0,01
QTc>450 мс, (n и %)	30 (71,4)	37 (78,7)	19(59,4)	нд
QTc>450 мс, % времени мониторинга	13,5	10,2	10,6	нд

Результаты анализа показали, что средний интервал QTc значимо выше в подгруппе женщин имеющих среднетяжелую и тяжелую степень апноэ (437,8±15,3 мс) по сравнению с пациентками без апноэ сна (427,1±19,4 мс). QTc max в Ib подгруппе был на 14,2 мс больше (p<0,01) по сравнению со II группой. По мере увеличения выраженности нарушений дыхания во сне происходил и рост дисперсии интервала QTc преимущественно за счёт возрастания QTc max. Наибольший асинхронизм процессов реполяризации миокарда желудочков был в группе женщин с апноэ сна среднетяжелой и тяжелой степенью (QTcd в Ib подгруппе на 11,9% больше по сравнению со II группой (p<0,01)). Различия между Ia подгруппой и Ib подгруппой, а также II группой были статистически не значимы. Обращает внимание выявленное различие в диагностически значимом удлинении QTc.

В литературе имеются данные, которые свидетельствуют о взаимосвязи между степенью тяжести СОАС и изменением конечной части желудочкового комплекса. Определено изменение волны Т на ЭКГ при апноэ сна средней и тяжелой степени тяжести. Авторами обследовано 72 пациента, которым проводилась полисомнография с дополнительной оценкой соотношений конечной части волны Т (Tr-e) и интервалов QT и QTc. Показано, что при среднетяжелом и тяжелом СОАС происходит увеличение длительности QT за счёт удлинения Tr-e. Имеется положительная корреляция этих изменений с ИАГ, что может свидетельствовать и о повышенном риске фатальных желудочковых нарушений ритма у этой категории пациентов [11].

Удлинении QTc>450 мс продолжительностью ≥1 минуту (диагностически значимое) в Ib подгруппе (n=26) было на 24% чаще ($\chi^2= 4,5$; p=0,04) по сравнению с пациентками без апноэ сна (n=10) и на 24,4% чаще ($\chi^2= 5,3$; p=0,02) по сравнению с женщинами с легкой степенью (n=13) нарушений дыхания во сне (рис. 1). Суммарное время удлинения QT >450 мс было равнозначным между тремя группами (табл. 2).

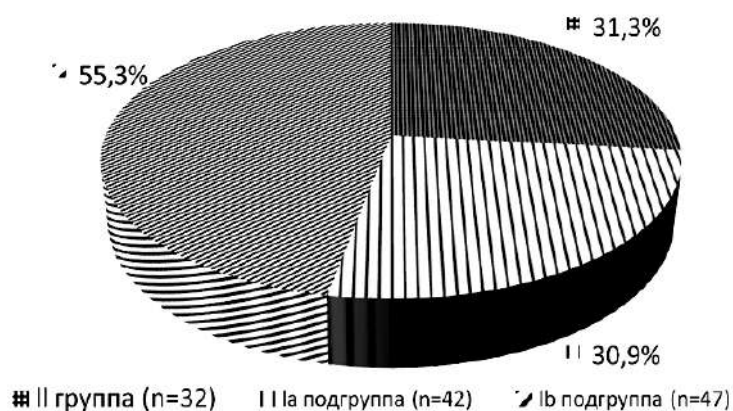


Рис. 1. Диагностически значимое (≥1 мин.) удлинение QTc>450мс у женщин с АГ в зависимости от степени тяжести нарушений дыхания во сне по данным ХМ ЭКГ. p Ib – Ia <0,05; p Ib – II <0,05

У больных АГ и ИБС о неблагоприятном прогнозе в плане риска развития ФП и желудочковых нарушений ритма может свидетельствовать удлинение интервала QT. Ожирение I степени и СОАС являются дополнительными факторами риска развития ФП и других нарушений ритма у

таки пациентов. У мужчин и женщин с АГ и ИБС, имеющих СОАС повышенная вероятность повторного приступа ФП связана с ростом дисперсии QTc (ОШ 1,6; ДИ 95% 32,3-43,5). [3]

Используя четырёхпольные таблицы признаков (таблицы сопряжённости), рассчитали отношения шансов развития диагностически значимого удлинения QTc более 450 мс у женщин с нарушениями дыхания во сне. Полученные данные представлены в табл. 3.

Таблица 3. Отношения шансов развития QTc>450 мс в течение ≥ 1 мин. в зависимости от степени тяжести апноэ сна

Показатели	QTc>450 мс в течение ≥ 1 мин. (n=52)				
	OR	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	S	P критерия χ^2
I группа (апноэ сна +) n=89	1,72	0,73	4,04	0,44	>0,05*
Ib подгруппа (средняя и тяжёлая степень) n=47	2,76	1,16	6,59	0,44	<0,05#
	2,72	1,72	1,06	6,99	<0,05∞
Ia подгруппа (лёгкая степень) n=42	0,99	0,36	2,66	0,50	>0,05 £

Примечание: OR – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; S – стандартная ошибка отношения шансов; # – по сравнению с пациентками Ia подгруппы (лёгкой степени тяжести); * – по сравнению с пациентками II группы (без апноэ сна); ∞ – по сравнению с пациентками II группы; £ – по сравнению с пациентками II группы

Расчёт отношения шансов развития диагностически значимого удлинения QTc более 450 мс показал, что в целом вероятность регистрации QTc>450 мс в течение ≥ 1 мин. в группе женщин с нарушениями дыхания во сне (не зависимо от степени тяжести) сопоставима с пациентками без апноэ сна ($\chi^2= 1,72$; $p>0,05$). При этом апноэ среднетяжёлой и тяжёлой степени увеличивает шанс развития QTc>450 мс в течение ≥ 1 мин. в 2,76 раза по сравнению с пациентками имеющими апноэ сна лёгкой степени и в 2,72 раза по сравнению с большими без нарушений дыхания во сне (p критерия $\chi^2<0,05$). Проведённый анализ отношения шансов также свидетельствует, что вероятность развития диагностически значимого удлинения QTc более 450 мс у пациенток с лёгкой степенью тяжести значимо не различается с женщинами без нарушений дыхания во сне ($\chi^2= 0,99$; $p>0,05$).

Таким образом, нарушения дыхания во сне средней и тяжёлой степени у пациенток с АГ в старшей возрастной группе способствуют изменению процессов реполяризации желудочков, приводя к регистрации диагностически значимого удлинения QTc более 450 мс.

Вывод

1. Нарушения дыхания во сне взаимосвязаны с параметрами электрической нестабильности миокарда (QTc и QTcd). Апноэ среднетяжелой и тяжелой степени увеличивает шанс развития QTc>450 мс (≥ 1 минуты) в 2,76 раза по сравнению с пациентами, имеющими апноэ легкой степени и в 2,72 раза по сравнению с пациентами, не имеющими НДС ($p<0,05$).

Литература (references)

1. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т.25, №3. – С. 155. [Rossijskij kardiologičeskij žurnal. Russian Journal of Cardiology. – 2020. – V.25, N3. – P.155. (in Russian)]
2. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т.13, №4. – С. 4-14. [Boyctsov S.A., Balanova Yu.A., Shal'nova S.A. i dr. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. Cardiovascular therapy and prevention. – 2014. – V.13, N4. – P. 4-14. (in Russian)]
3. Дедов Д.В. Фибрилляция предсердий у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца: оценка риска рецидивов и профилактика: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Тверь, 2012. – 28 с. [Dedov D.V. *Fibrilljacija predserdij u bol'nyh arterial'noj gipertoniej i ishemicheskoj bolezni'ju serdca*: 90

- ocenka riska recidivov i profilaktika (doctoral dis.). Atrial Fibrillation in Patients with Arterial Hypertension and Coronary Heart Disease: Recurrence Risk Assessment and Prevention (Doctoral Thesis). – Tver, 2012. – 28 p. (in Russian)]*
4. Котовская Ю.В., Орлов А.В. Артериальная гипертония у женщин в постменопаузе // Русский медицинский журнал. – 2016. – №19. – С. 1312-1316. [Kotovskaja Ju.V., Orlov A.V. *Russkij medicinskij zhurnal*. Russian Medical Journal. – 2016. – N19. – P. 1312-1316 (in Russian)]
 5. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т.7, №1. – С. 68-69. [*Kardiologija: novosti, mnenija, obuchenie*. Cardiology: news, opinions, training. – 2019. – V.7, N1. – P.68-69. (in Russian)]
 6. Ткачук М. Г., Дюсенова А. А. Половой диморфизм и его отражение в спорте. – Москва-Берлин: Директ-Медиа, 2019. – 113 с. [Tkachuk M.G., Dyusenova A.A. *Polovoj dimorfizm i ego otrazhenie v sporte*. Sexual dimorphism and its reflection in sports. – Moscow-Berlin: Direct Media, 2019. – 113 p. (in Russian)]
 7. Царёва В.М. Артериальная гипертония у женщин: клинические и структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы, стратегия терапии: Дис. ... докт. мед. наук. – Смоленск, 2012. – 247 с. [Tsareva V.M. *Arterial'naja gipertonija u zhenshhin: klinicheskie i strukturno-funkcional'nye osobennosti serdechno-sosudistoj sistemy, strategija terapii (doctoral dis.)*. Arterial hypertension in women: clinical and structural-functional features of the cardiovascular system, strategy of therapy (Doctoral Thesis). – Smolensk, 2012. – 247 p. (in Russian)]
 8. Baguet J.P., Barone-Rochette G., Tamisier R. et al. Mechanisms of cardiac dysfunction in obstructive sleep apnea // *Nature Reviews Cardiology*. – 2012. – V.9, N12. – P. 79-88.
 9. Beinart R., Zhang Y., Lima J.A., et al. The QT interval is associated with incident cardiovascular events: the MESA study // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – V.64, N20. – P. 2111-2119.
 10. Çiçek D., Lakadamyali H., Gokay S. et al. Effect of obstructive sleep apnea on heart rate, heart rate recovery and QTc and P-wave dispersion in newly diagnosed untreated patients // *The American Journal of the Medical Sciences*. – 2012. – V. 344, N3. – P. 180-185.
 11. Kilicasian F., Tokatli A., Ozdag F. et al. Tp-e interval, Tp-e/QT ratio and Tp-e/QTc ratio a prolonged in patients with moderate and severe OSA // *Pacing and Clinical Electrophysiology*. – 2012. – V.35, N8. – P. 966-972.
 12. Lobo R.A., Davis S.R., De Villiers T.J. et al. Prevention of diseases after menopause // *Climacteric: The Journal of the International Menopause Society*. – 2014. – V.17, N5. – P. 540-556.
 13. Rossi V. A., Stoewhas A. C., Camen G. et al. The effects of CPAP therapy withdrawal on cardiac repolarization: data from a randomized controlled trial // *European Heart Journal*. – 2012. – V.33, N17. – P. 2206-2212.

Информация об авторах

Царёва Валентина Михайловна – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tsarev.al@mail.ru

Сундукова Ксения Александровна – научный сотрудник научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tajna_91@mail.ru

Осипова Марина Сергеевна – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: 070714@gambler.ru

Царёв Сергей Алексеевич – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tsarev.se@mail.ru

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.12-008.46-08

3.1.20 Кардиология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.12 EDN: JQXOYM

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОДУЛЯТОРА СЕРДЕЧНОЙ СОКРАТИМОСТИ У ПАЦИЕНТА С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ© Жукова Н.А.¹, Жуков Г.В.²¹Поликлиника №2 г. Смоленск, Россия, Смоленск, 214031, пр-т Строителей, 15,²Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*Резюме*

Цель. Представить клинический случай диагностики и лечения больного с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса, которому был имплантирован новый тип устройства, оптимизирующего сердечные сокращения.

Методика. Представлены материалы амбулаторной карты и истории болезни пациента с хронической сердечной недостаточностью, наблюдаемого в поликлинических условиях после госпитализации в кардиологический центр с целью имплантации модулятора сердечных сокращений. Авторы проанализировали отечественную и зарубежную литературу по диагностике и инновационным высокотехнологичным методам лечения хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса и постоянной формой мерцательной аритмии.

Результаты. Пациент, 75 лет, в течение 15 лет наблюдается в поликлинике по месту проживания. В 2018 году, после перенесенного нижнебокового инфаркта миокарда и постоянной формы мерцания предсердий, у больного стала прогрессировать хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка (23-25%). В августе 2022 г. в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения РФ ему был имплантирован модулятор сердечной сократимости. В послеоперационном периоде в течение четырех месяцев амбулаторного наблюдения и оптимального медикаментозного лечения фракция выброса левого желудочка увеличилась с 25% до 37%.

Заключение. На сегодняшний день пациентам с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью (ХСН), у которых на фоне оптимальной медикаментозной терапии сохраняется клиническая картина ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка и не имеется показаний к сердечной ресинхронизирующей терапии и катетерной аблации, может быть предложена имплантация модулятора сердечной сократимости (МСС) нового поколения.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, низкая фракция выброса, фибрилляция предсердий, модулятор сердечной сократимости, хирургическое лечение, клинический случай

EFFICACY OF CARDIAC CONTRACTILITY MODULATOR IN PATIENT WITH REDUCED EJECTION FRACTION AND ATRIAL FIBRILLATIONZhukova N.A.¹, Zhukov G.V.²¹Out-patient Department N2 of Smolensk, 15, Stroiteley prospect, 214031, Smolensk, Russia²Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*Abstract*

Objective. To present a clinical case of diagnosis and treatment of a patient with chronic heart failure with reduced ejection fraction, who was implanted with a new type of device that optimized his heart contractions.

Methods. Data of an out-patient survey card and case report form of a patient with chronic heart failure observed in an out-patient department after his hospitalization in a cardiology clinic for implantation of a heart rate modulator are presented. The authors analyzed Russian and foreign literature on the diagnosis

and innovative high-tech treatment methods of chronic heart failure with reduced ejection fraction and permanent atrial fibrillation.

Results. The male 75 years old patient has been observed in an out-patient department at the place of his residence for 15 years. In 2018, after suffering a lower lateral myocardial infarction and with permanent atrial fibrillation, the patient's chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction (23-25%) deteriorated. In August 2022 at the FSBI "National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov" of the Ministry of Health of Russian Federation he was implanted with a cardiac contractility modulator. In the postoperative period, during four months of out-patient follow-up and optimal drug treatment his left ventricular ejection fraction increased from 25% up to 37%.

Conclusion. Up to date, in patients with atrial fibrillation and chronic heart failure (CHF), who despite optimal drug treatment retain symptoms of CHF with reduced left ventricular ejection fraction and who have no indications for cardiac resynchronization therapy and catheter ablation, implantation of a new generation cardiac contractility modulator may be recommended.

Keywords: chronic heart failure, reduced ejection fraction, atrial fibrillation, cardiac contractility modulator, surgical treatment, clinical case

Введение

Хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ) является одной из ведущих проблем общественного здравоохранения с высоким уровнем смертности, поскольку пятилетняя выживаемость после госпитализации по поводу декомпенсации ХСНнФВ составляет всего 25% [1, 4]. Современные руководства рекомендуют больным с ХСНнФВ оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ) препаратами, модифицирующими течение заболевания, включая оттитрованные дозы кардиоселективных бета-1-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фактора или антагонистов рецепторов ангиотензина-2 в сочетании с сакубитрилом, блокаторы минералокортикостероидных рецепторов и новый класс ингибиторов глюкозо-натриевого транспортера 2 типа, а также применение кардиовертера-дефибриллятора или устройства для сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) в соответствии с фенотипом пациента [1, 4, 7, 8, 16].

В настоящее время возрастает интерес к новому электрофизиологическому методу лечения ХСН, а именно модуляции сердечной сократимости (МСС). Применение метода МСС не зависит от длительности комплекса QRS на электрокардиограмме, и устройство может использоваться как при наличии мерцательной аритмии, так и при сохранённом синусовом ритме [5, 21]. Группа отечественных исследователей в течение года наблюдала двух молодых пациентов 27 и 39 лет и женщину 42 лет с хронической сердечной недостаточностью, явившейся осложнением постмиокардитического кардиосклероза и наследственной дилатационной кардиомиопатии соответственно, и установила значимую положительную динамику клинического течения и обратного ремоделирования миокарда у этих больных на фоне модуляции сердечной сократимости [2].

Подавляющее большинство больных с ХСН являются люди пожилого и старческого возраста. Мы наблюдали пожилого пациента 75 лет, которому был имплантирован высокотехнологичный модулятор сердечных сокращений по поводу ХСНнФВ ЛЖ и постоянной формы фибрилляции предсердий.

Цель исследования – представить клинический случай диагностики и лечения больного с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса, которому был имплантирован новый тип устройства, оптимизирующего сердечные сокращения.

Описание клинического случая

Л.Г.Г., 75 лет, дважды находился на стационарном лечении во втором кардиологическом отделении ФГБУ «Национальном медицинском исследовательском центре кардиологии имени

академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения РФ в августе 2022 г. (история болезни №6833) по поводу:

Диагноз: I50.0 Хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ 23-25% по Симпсону), функциональный класс III (NYHA). Имплантация модулятора сердечной сократимости Optimizer Smart IPG ССМ X10 от 26.08.2022 г. ИБС: постинфарктный кардиосклероз (острый инфаркт миокарда нижнебоковой локализации от 09.2018 г. и передне-перегородочной локализации от 10.2018 г.). Атеросклероз коронарных артерий (многососудистое поражение). Операция коронарного шунтирования (маммарокоронарного – передняя нисходящая артерия, аортокоронарного – диагональная артерия, артерия тупого края и огибающая артерия, задняя межжелудочковая артерия) от 21.05.2019 г. Ушивание ушка левого предсердия от 21.05.2019 г.

Осложнение: Нарушение ритма сердца: постоянная форма фибрилляции предсердий, нормосистолическая форма. Фоновое заболевание: Гипертоническая болезнь III стадии, 2 степени (медикаментозно достигнуты целевые значения АД), риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий). Гиперлипидемия. Нарушение толерантности к углеводам. Сопутствующие заболевания: Атеросклероз аорты и брахиоцефальных артерий без гемодинамически значимого стенозирования. Хроническая болезнь почек С3а стадии (СКФ (по формуле СКD-EPI): 59 мл/мин/1,73 м² от 22.08.2022 г.). Доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

Поступил в клинику с жалобами на смешанную одышку при выраженной физической нагрузке (ходьба в обычном темпе по ровной местности более 500 м и с ускорением более 400 м), а также на прогрессирующее снижение толерантности к физической нагрузке. Страдает артериальной гипертензией более 15 лет с максимальными зарегистрированными подъемами АД до 160/90 мм рт. ст., адаптирован к АД 120/70 мм рт. ст. На фоне медикаментозной терапии были достигнуты целевые значения АД. Пациент замечал приступы учащённого неритмичного сердцебиения с 2016 г. До 2018 г. не обследовался и за медицинской помощью не обращался. В 2018 г. была верифицирована фибрилляция предсердий (ФП). Учитывая дилатацию камер сердца на эхокардиограмме, была выбрана тактика контроля частоты сердечных сокращений при сохранении постоянной формы мерцания предсердий. На фоне терапии соталолом 120 мг/сутки достигнута нормосистолическая форма.

Ишемический анамнез описывает с 2018 г. В сентябре 2018 г., во время обследования по поводу приступов болей в эпигастральной области при физических нагрузках, на ЭКГ были выявлены фибрилляция предсердий и изменения в нижнебоковой стенке левого желудочка неясной давности. Назначена антиангинальная и антиаритмическая терапия, однако в течение 2 недель пациент отметил ухудшение состояния в виде нарастания количества и кратности приступов болей за грудной с иррадиацией в левую руку и присоединение одышки при физической нагрузке. В октябре 2018 г. впервые был госпитализирован во 2 кардиологическое отделение ФГБУ НМИЦК МЗ РФ. В ходе обследования выявлено многососудистое поражение коронарных артерий (окклюзия передней нисходящей артерии, окклюзия артерии тупого края, 90 % стеноз задней нисходящей артерии) и диффузное снижение сократимости миокарда со снижением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) до 52%. Эндovasкулярное лечение считалось нецелесообразным, и было рекомендовано проведение операции коронарного шунтирования в плановом порядке. В дальнейшем неоднократно вновь госпитализировался в связи с ухудшением состояния и клиникой декомпенсации сердечной недостаточности. Наблюдалось дальнейшее ухудшение сократимости ЛЖ со снижением ФВ ЛЖ до 25%, расширение зон гипо- и акинеза верхушечной, средней части межжелудочковой перегородки, нижнебоковой стенки с формированием аневризмы стенки ЛЖ. По данным МРТ сердца, установлено снижение сократимости с наличием большого объема жизнеспособного миокарда. После медикаментозной компенсации проявлений сердечной недостаточности 21.05.2019 г. была выполнена операция коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения (маммарокоронарного – передняя нисходящая артерия, аортокоронарного – диагональная артерия, артерия тупого края и огибающая артерия, задняя межжелудочковая артерия). Во время операции был выявлен тромбоз ушка левого предсердия (ЛП), в связи с чем проведено ушивание ушка ЛП. В послеоперационном периоде приступов стенокардии и признаков декомпенсации недостаточности кровообращения не отмечалось. Однако возникло произвольное восстановление синусового ритма с последующим развитием трепетания предсердий в соотношении 2:1, 3:1. На фоне терапии амиодароном вновь произошло восстановление ритма с последующим рецидивом нормоформы фибрилляции предсердий с периодами синусового ритма. После трехмесячной терапии амиодароном при

постоянной форме ФП больной был переведён на приём соталола. Продолжал принимать пероральные антикоагулянты.

До мая 2022 г. состояние пациента расценивалось как удовлетворительное, без жалоб. После введения вакцины «Спутник V» появились жалобы на одышку в положении лёжа и хрипы в горле и грудной клетке при дыхании. На фоне временной мочегонной терапии жалобы были купированы. Однако с июня 2022 г. появились слабость и снижение толерантности к физической нагрузке. В начале августа 2022 г. снова поступил во 2 кардиологическое отделение ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова» МЗ РФ. По результатам неинвазивных обследований, обращает на себя внимание выраженная отрицательная динамика сократительной способности ЛЖ (ФВ ЛЖ снизилась с 35% до 25%). Учитывая анамнез пациента, наличие сердечной недостаточности со сниженной ФВ (23-25%) III функционального класса (NYHA), больному была показана имплантация устройства для модуляции сокращений миокарда («оптимайзер») для улучшения сократительной способности мышцы ЛЖ и профилактики ранней сердечно-сосудистой смерти. Наличие в анамнезе сахарного диабета и острого нарушения мозгового кровообращения отрицает.

В августе 2022 г. пациент с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка снова поступил во 2 кардиологическое отделение ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова» МЗ РФ в рамках высокотехнологичной медпомощи для имплантации устройства для модуляции сокращений миокарда.

Продолжал принимать оптимальную медикаментозную терапию липидснижающим препаратом аторвастатин 40 мг вечером, кардиоселективным бета-адреноблокатором бисопролол 1,25 мг/сутки, ингибиторами неприлизина и рецепторов ангиотензина 2 сакубитрил и валсартан 100 мг/сутки, ингибитором глюкозо-натриевого котранспортного белка эмпаглифлозин 10 мг/сутки, блокатором минералокортикоидных рецепторов спиронолактон 25 мг/сутки, диуретиком торасемид 5 мг/сутки, новым оральным антикоагулянтом дабигатрана этексилат 300 мг/сутки. Из перенесенных заболеваний отмечает редкие ОРВИ и детские инфекции. Аллергологический анамнез не отягощен.

Объективный статус при поступлении: рост 186 см, вес 103 кг. Индекс массы тела 30 кг/м². Состояние пациента средней тяжести, стабильное. Положение активное. Температура 36,5°C. Кожа обычного цвета. Слизистые оболочки без гиперемии. Зев нормальной окраски. Подкожно-жировой слой развит умеренно. Лимфоузлы не увеличены. Костно-суставная и мышечная системы без особенностей. Щитовидная железа в норме. Отеков нет.

Дыхательная система. Форма грудной клетки гиперстеническая. Дыхание через нос свободное, число дыханий 17 в мин. Обе половины грудной клетки равномерно участвуют в акте дыхания. Пальпация грудной клетки безболезненна. Голосовое дрожание не изменено. Ясный перкуторный звук над легочными полями. Дыхание проводится во все отделы, везикулярное, с жестким оттенком. Хрипов и шума трения плевры нет. Гидроторакса нет. Дополнительные данные: SpO₂ на атмосферном воздухе в покое 98%.

Сердечно-сосудистая система. Область сердца визуально изменена: по срединной линии на 1 см ниже яремной впадины начинается послеоперационный рубец длиной 7 см. Сердечный и верхушечный толчок не определяются. Границы относительной сердечной тупости: правая – по правому краю грудины, левая – в 5 межреберье по l. axillaris anterior, верхняя – в 3 межреберье. Гидроперикарда нет. Тоны сердца глухие, без патологических шумов. Акцент II тона над аортой. Шумы над магистральными артериями не выслушиваются. Ритм неправильный, мерцательная аритмия. ЧСС 69/мин., пульс 68/мин., дефицит пульса – 1/мин. АД (мм рт.ст.): на правой руке – 110/80, на левой руке – 115/78. Пульсация периферических сосудов хорошая. Состояние вен: визуально без признаков варикозного расширения вен нижних и верхних конечностей. По внутренней поверхности обеих голеней визуализируются послеоперационные рубцы.

Пищеварительная система. Appetit хороший. Язык влажный, не обложен. Зубы санированы. Глотание безболезненное. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Асцита нет. Печень и селезенка не пальпируются. Стул нормальный со слов пациента.

Мочевыделительная система. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Дизурии нет.

Нервно-психический статус. Память не снижена. Сознание ясное. Сон не нарушен. Оценка своего состояния адекватная. Грубых нарушений со стороны 12 пар черепномозговых нервов не

выявлено. Тактильная, температурная и проприоцептивная чувствительности сохранены. Органы чувств. Зрение – дальновзоркость. Слух не снижен.

Объективный статус при выписке. Состояние удовлетворительное, стабильное. Кожа чистая, физиологической окраски, отеков нет. Тоны сердца глухие, без патологических шумов. Акцент II тона над аортой. Ритм неправильный, ЧСС около 68 в мин, АД 115/60 мм рт. ст. В легких дыхание проводится во все зоны, усиленное везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень не увеличена. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Симптом поколачивания по пояснице отрицательный с обеих сторон. Явлений недостаточности кровообращения на момент осмотра нет. Неврологический статус – без отрицательной динамики. Status localis: на 2 см ниже правой ключицы визуализируется корпус имплантированного устройства.

Данные лабораторных и инструментальных исследований. В биохимическом анализе крови от 24.08.2022 выявлено незначительное повышение содержания общего билирубина до 38,6 мкмоль/л (N 1,7-20,5), креатинина 123,6 мкмоль/л (N 63,0-111,0) и снижение скорости клубочковой фильтрации (по формуле СКД-EPI) до 49 мл/мин/1,73м² (N более 60). Липидограмма без особенностей на фоне длительного приёма аторвастатина. Высокий уровень N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида 1304 пг/мл (N 0,0-100,0). Незначительно увеличена концентрация гликированного гемоглобина до 6,7% (N 4,00-6,01). В общих клинических развернутых анализах крови от 24.08.2022 и 27.08.2022 без особенностей. В общем анализе мочи от 24.08.2022 определена глюкозурия более 44,4 ммоль/л (N 0,0-2,8). Сцинтиграфия миокарда от 24.08.2022 Метод исследования: синхронизированная с ЭКГ компьютерная томография в покое с коррекцией. Радиофармпрепарат (РФП): 99mTc-МИБИ, 370 МБк. Эффективная доза 3,1 мЗв. На томосцинтиграммах в покое визуализируется миокард левого желудочка (ЛЖ) сердца. Полость ЛЖ увеличена в размерах и в объеме. На серии томографических срезов в покое визуализируется очаговый дефект перфузии в миокарде передне-верхушечных сегментов, нижней стенки на всем протяжении и ниже-боковых сегментов с отсутствием накопления РФП. Площадь повреждения около 40%. Синхронизированная КТ миокарда ЛЖ: глобальная сократимость снижена, акинез зоны рубца, конечнодиастолический объём 365 мл, конечносистолический объём 292 мл, ФВ 20 % (N>50 %), ЧСС 81 в мин.

Заключение: признаки очагового рубцового повреждения миокарда передне-верхушечной, нижней и ниже-боковой локализации трансмурального характера. Нарушение глобальной и локальной сократимости.

ЭКГ от 24.08.2022: фибрилляция предсердий, ЧСЖ 58-112 в мин., ЧСС 77 ударов в минуту. Одиночная желудочковая экстрасистолия. Выраженное отклонение электрической оси сердца влево. Блокада передне-верхней ветви левой ножки пучка Гиса, признаки очагово-рубцового поражения и гипертрофии левого желудочка. ЭКГ от 26.08.2022: мерцательная аритмия с ЧСЖ от 62 до 79 в мин. Одиночные желудочковые экстрасистолы. При сравнении с ЭКГ от 24.08 сохраняется прежняя конфигурация комплекса QRST.

Операция 26.08.2022: имплантация модулятора сердечной сократимости (МСС). Под местной анестезией раствором ропивакаина 10 мл (7,5 мг) выполнен разрез по дельтовидной борозде справа. Выполнена пункция правой подключичной вены. Введены трансдюсеры, через которые проведены два желудочковых электрода: Boston Scientific Ingevity 7742-1161977 (LS) с активной фиксацией кончика в проекции верхней трети перегородки ПЖ, порог стимуляции 0,9 В, амплитуда R-волны 12,0 мВ, импеданс 850 Ом, и второй электрод Boston Scientific Ingevity 7742-1160890 (RV) с активной фиксацией кончика в проекции верхней трети перегородки ПЖ, порог стимуляции 0,8 В, амплитуда R-волны 10,0 мВ, импеданс 730 Ом. Проксимальные концы этих электродов подключены к модулятору сердечной сократимости Optimizer Smart IPG COM X10 14892. Аппарат и электроды фиксированы и уложены в сформированное ложе. Послойное ушивание раны. Асептическая повязка. Выполнена настройка параметров МСС терапии. При интеррагировании устройства параметры работы в норме. Проведена коррекция чувствительности электродов. Количество работающих электродов – 2. Количество наносимых стимулов – 2. Длительность стимула 20,56 мс. Амплитуда стимуляции – 7,5 В. Время терапии в сутки – 7 часов.

Послеоперационное обследование. В биохимическом анализе крови от 27.08.2022 выявлено неспецифическое повышение содержания С-реактивного белка 32,50 мг/л (N 0,00-5,00). В общем анализе крови от 30.08.2022 отмечалось увеличение количества лейкоцитов до 10,9 10⁹/л (N 4,8-10,8).

Рентгенологическое исследование сердца после имплантации модулятора сердечной сократимости (МСС) и органов грудной клетки от 27.08 2022. Экспозиционная доза (ЭД) 0,176 мЗв

Корпус МСС расположен на уровне передних отрезков 3-4 ребер правого гемиторакса. Правожелудочковые эндокардиальные электроды (ЭЭ): контактные головки правожелудочкового ЭЭ находятся в проекции верхней трети межжелудочковой перегородки, на расстоянии друг от друга 12 мм. Целостность ЭЭ не нарушена.

Остеосинтез грудины с помощью проволочных швов. В лёгких очаговых и инфильтративных изменений не выявляется. Лёгочный рисунок незначительно усилен за счет интерстициального компонента. Признаков венозного застоя нет. Корни лёгких структурны, левая лёгочная артерия расширена 31 мм. Диафрагма расположена обычно. Плевральные синусы свободны. Сердце в поперечнике расширено. КТИ 52 % ($N \leq 50\%$). Увеличение левых отделов и правого предсердия. Аорта уплотнена, не расширена, по контуру дуги – линейный кальциноз. Верхняя полая вена не расширена. Непарная вена не расширена.

Заключение: состояние после имплантации МСС. Увеличение левых отделов и правого предсердия. Атеросклероз аорты.

ЭКГ от 29.08.2022: фибрилляция предсердий, ЧСЖ 61-83 уд/мин., стимулы МСС. Желудочковая экстрасистолия, одиночная. При сравнении с ЭКГ от 24.08 регистрируются стимулы ММС, QRST без существенной динамики.

В отделении проводилась следующая медикаментозная терапия: аторвастатин 40 мг вечером, бисопролол 1,25 мг/сутки, сакубитрил и валсартан 100 мг/сутки, эмпаглифлозин 10 мг/сутки, спиронолактон 25 мг/сутки с отменой, спиронолактон 12,5 мг/сутки, торасемид 5 мг/сутки, дабигатрана этексилат 300 мг/сутки, раствор диклофенака 75 мг в/м №2.

По данным контрольного обследования, работа имплантированного устройства адекватна и соответствует проведенным настройкам. За время нахождения в отделении состояние больного оставалось стабильным, клиника сердечной недостаточности не нарастала. Выписан в стабильном состоянии. Даны рекомендации по дальнейшему лечению с соблюдением диеты с ограничением продуктов, содержащих жиры животного происхождения, поваренной соли (не более 4-5 г/сутки), легкоусвояемых углеводов, с ежедневным контролем веса. Умеренные физические и психоэмоциональные нагрузки, регулярный самоконтроль АД и пульса. Больному объяснена необходимость еженедельной зарядки МСС в положении сидя в течение часа. Пациент продолжал оставаться комплаентным постоянному приёму препаратов: дабигатрана этексилат 150 мг 1 капс. 2 раза/день (утром и вечером), бисопролол 5 мг ¼ таблетки утром под контролем ЧСС, аторвастатин 40 мг 1 таблетка вечером, эмпаглифлозин 10 мг 1 таблетка 1 раз/день (в обед) с обязательным использованием средств личной гигиены, сакубитрил и валсартан 50 мг 1 таблетка 2 раза/день (утром и вечером) под контролем АД, спиронолактон 25 мг ½ таблетки утром, торасемид 5 мг 1 таблетка утром, омега-3 20 мг 1 капсула 1 раз/день утром за полчаса до завтрака.

Пациенту Л.Г.Г. не планировалась имплантация кардиоресинхронизатора, а простота установки «оптимайзера» и быстрое овладение им беспроводной зарядкой этого устройства позволило достигнуть улучшения его функционального состояния. Сразу после выписки из стационара дистанция шестиминутной ходьбы составляла всего лишь 145 м. Через 4 месяца расстояние в пробе шестиминутной ходьбы быстрым шагом увеличилось до 270 м, что свидетельствует об улучшении физического самочувствия и состояния больного. После имплантации «оптимайзера» при первичном осмотре пациента в поликлинике самостоятельная оценка своего качества жизни согласно онлайн-калькулятору популярного опросника «Short Form-36 Health Status Survey» достигала по физическому компоненту 21,3 балла, а по психологическому – соответственно 37,45 баллов. После трехмесячного наблюдения качество жизни больного также улучшилось (физический и психологический компоненты здоровья возросли до 34,40 и 56,35 баллов, соответственно). Мужчина стал отмечать увеличение оптимистичного настроения и прилив бодрости, а состояние своего здоровья начал оценивать примерно одинаковым с состоянием своих сверстников без признаков сердечно-сосудистых заболеваний. Это немаловажный результат, учитывая 75-летний возраст больного. После выписки из кардиоцентра в послеоперационном периоде в течение четырех месяцев амбулаторного наблюдения и вышеописанного оптимального медикаментозного лечения фракция выброса левого желудочка у пациента Л.Г.Г., по данным эхокардиографии, увеличилась с 25 до 37% (по Симпсону). На выполненной суточной регистрации ЭКГ по методу Норманна Холтера 09.01.2023 г. регистрировались оптимизирующие

импульсы имплантированного пациенту устройства, благодаря которым было достигнуто улучшение систолической функции его миокарда (рис. 1).

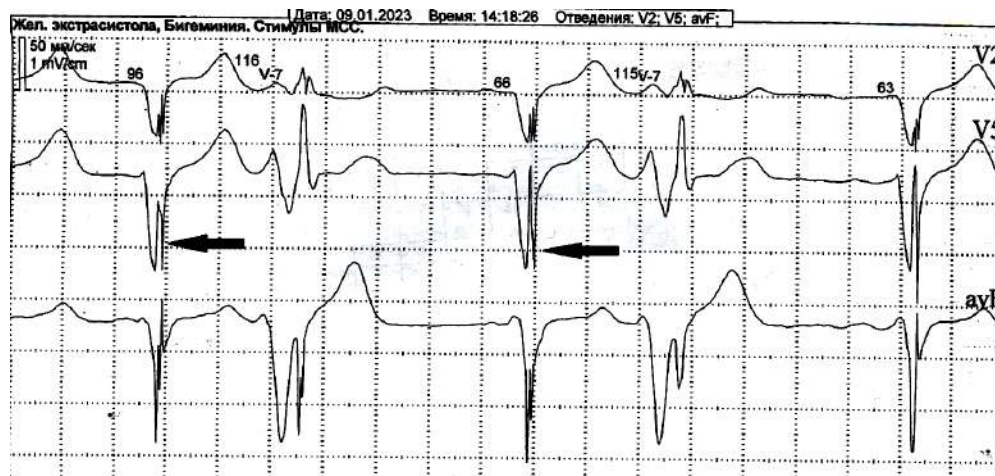


Рис. 1. Фрагмент Холтеровского мониторинга больного Л.Г.Г. от 09.01.2023. Чёрными стрелками на ЭКГ указаны модулирующие импульсы работающего «оптимайзера», имплантированного пациенту

Больной Л.Г.Г. неукоснительно соблюдает рекомендации по таблетированному лечению и своевременно осуществляет визиты в поликлинику для прохождения врачебного осмотра и сдачи плановых анализов.

Обсуждение клинического случая

Согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества 2020 г. и проведённым мета-анализам многочисленных зарубежных рандомизированных клинических исследований в настоящее время модуляция сердечной сократимости рекомендуется пациентам с систолической дисфункцией ЛЖ, ФВ ЛЖ 25-45%, ХСН II-III ФК NYHA, узким комплексом QRS (<130 мс) с целью повышения толерантности к физической нагрузке, улучшения качества жизни и облегчения симптомов СН [4, 11, 18]. Наблюдаемый нами пожилой больной подходил по всем критериям для имплантации такого высокотехнологического устройства. На сегодняшний день пациентам с ФП и ХСН, у которых на фоне оптимальной медикаментозной терапии сохраняется клиническая картина ХСН, и не имеющим показаний к сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) и катетерной абляции, может быть предложен такой вид лечения, как имплантация модулятора сердечной сократимости (МСС) нового поколения (Optimizer® Smart) [1, 7, 8, 14, 16, 19, 20]. Кардиомодулирующая или МСС-терапия – это новый метод в лечении ХСН, механизм действия которого опосредуется через электрофизиологические свойства клетки путем нанесения двухфазного электрического импульса высокого напряжения в перегородку правого желудочка в абсолютный рефрактерный период фазы деполяризации кардиомиоцита, через 30 мс после обнаружения комплекса QRS на ЭКГ. Импульсы МСС не индуцируют нового потенциала действия и, следовательно, нового сокращения миокарда. Действие МСС отличается от других имплантируемых устройств (СРТ, кардиовертера-дефибриллятора) тем, что не влияет на сердечный ритм (рис. 2). В основе механизма действия МСС лежат его молекулярные аспекты, например, повышение уровня белка фосфоламбана, восстановление функции кальциевых каналов L-типа, что приводит к улучшению обмена кальция и инотропной, то есть сократительной, функции сердечной мышцы [5-10, 15]. Эти исследования служат основополагающими доказательствами возможности применения «оптимайзера» не только у больных с сохранённым синусовым ритмом, но и при постоянной форме мерцания предсердий. Такой вид аритмии был у наблюдаемого нами пациента.

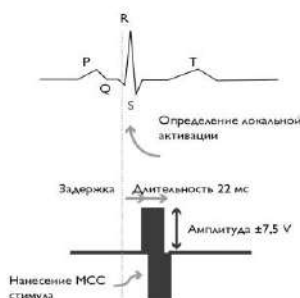


Рис. 2. Период нанесения импульса модулятора сердечных сокращений и его энергетические параметры [5]

В результате работы МСС происходит улучшение сокращения сердечной мышцы, увеличивается толерантность к физическим нагрузкам, повышается качество жизни пациентов [1, 2, 6, 7]. Консенсус экспертов по ХСН рассматривает этот метод лечения как возможный у пациентов с ФВ ЛЖ 25-45%, комплексом QRS <130 мс без уточнения наличия или отсутствия ФП [4]. Новый метод лечения – имплантация МСС у такой тяжелой категории пациентов с ХСН и ФП, – возможно, позволит отдалить и/или даже избежать трансплантации сердца [3-6, 10, 12, 13, 16, 22].

Система «Optimizer Smart» состоит из имплантируемого электрокардиостимулятора (ЭКС) и двух правожелудочковых эндокардиальных электродов в отличие от предыдущей версии устройства, в которой использовался третий, правопредсердный, электрод (рис. 3) [15, 17].



Рис. 3. А – имплантированный пациенту Л.Г.Г. генератор импульсов «Optimizer Smart». Б – схема беспроводной зарядки устройства в течение 1 ч. еженедельно

Устройство имплантируется трансвенозно под местной анестезией. МСС генерирует импульсы, наносимые на область перегородки со стороны правого желудочка с помощью двух эндокардиальных электродов. Дополнительный электрод в правом предсердии раньше использовался для определения времени активации предсердий, что обеспечивало своевременную подачу сигнала МСС без риска возникновения желудочковых аритмий. Импульсы модуляции сократимости сердца обладают энергией, превышающей импульсы стандартного ЭКС в 50-100 раз, и поэтому легко выявляются при стандартной электрокардиографии. Кроме наложения электрического артефакта на комплекс QRS, как показано стрелками на фрагменте ЭКГ нашего пациента (рис. 1), других изменений на ЭКГ не наблюдается [21]. Оптимизатор сердечных сокращений получил одобрение экспертами FDA в 2019 г. для использования у больных с ХСН III функционального класса Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), у которых сохранялись клинические признаки недостаточности кровообращения при продолжении получения оптимальной медикаментозной терапии.

У представленного нами пациента с постоянной формой ФП продемонстрированы улучшение клинического течения ХСН, его качества жизни и положительная динамика эхокардиографического показателя ФВ ЛЖ до 37% на фоне МСС-терапии в сочетании с оптимальным медикаментозным лечением, о чём свидетельствуют данные отечественных и

зарубежных исследований [1, 7-9, 20]. Интраоперационных осложнений, а также ухудшений состояния в отсроченном периоде, связанных с имплантацией устройства МСС-терапии, у нашего больного не наблюдалось, что обуславливалось строгим соблюдением рекомендаций по имплантации и программирования «оптимайзера». Обобщая наше наблюдение и данные литературы, можно заключить, что применение МСС-терапии у пожилых пациентов с ХСН приводит к улучшению переносимости физических нагрузок и стабилизации их клинического состояния.

Заключение

На сегодняшний день пациентам с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью (ХСН), у которых на фоне оптимальной медикаментозной терапии сохраняется клиническая картина ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка и не имеется показаний к сердечной ресинхронизирующей терапии и катетерной абляции, может быть предложена имплантация модулятора сердечной сократимости (МСС) нового поколения.

Литература (references)

1. Аманатова В.А. Модуляция сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий и радионуклидная оценка перфузии миокарда и сократительной функции левого желудочка. – Дисс. канд. меднаук. – Москва, 2022. – 138 с. [Amanatova V.A. *Modulatsiya serdechnoy sokratimosti u patsientov s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu i fibrillatsiyey predserdiy i radionuclidnaya otsenka perfuzii miokarda i sokratitel'noy funktsii levogo zheludochka*. Cardiac contractility modulation in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation and radionuclear assessment of myocardial perfusion and left ventricular contractility function (Candidate Thesis. – Moscow, 2022. – 138 p. (in Russian)]
2. Вандер М.А., Лясникова Е.А., Ким И.М., Лелявина Т.А. и др. Значимая положительная динамика клинического течения и обратного ремоделирования миокарда у молодых пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне модуляции сердечной сократимости // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, №7. – С. 99-102. [Vander M.A., Lyasnikova E.A., Kim I.M. i dr. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. Russian Journal of Cardiology. – 2019. – V. 24, N7. – P. 99-102 (in Russian)]
3. Добровольская С.В., Саидова М.А., Сафиуллина А.А. и др. Оценка эффективности терапии хронической сердечной недостаточности с использованием устройства, модулирующего сердечную сократимость, по данным нового неинвазивного метода анализа работы миокарда // Кардиология. – 2021. – Т.61, №12. – С. 31-40 [Dobrovolskaya S.V., Saidova M.A., Safiullina A.A. i dr. *Kardiologiya*. Cardiology. – 2021. – V.61, N12. – P. 31-40. (in Russian)]
4. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации Российского кардиологического общества // Российский кардиологический журнал. – 2020; Т. 25, №11. – С. 311-374. [*Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost'. Klinicheskiye rekomendatsii Rossiyskogo kardiologicheskogo obshchestva*. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2020 Clinical practice guidelines for chronic heart failure of Russian Society of Cardiology (RSC) // *Russian Journal of Cardiology*. – 2020; V. 25, N11. – P. 311-374. (in Russian)]
5. Мареев Ю.В. Модуляция сердечной сократимости в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2014. – № 4. – С. 158-163. [Mareev Yu.V. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. Circulation pathology and cardiosurgery. 2014. – N4. – P. 158-163. (in Russian)]
6. Рябов И.А., Чичкова Т.Ю., Мамчур С.Е., Хоменко Е.А. Модуляция сердечной сократимости в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Фундаментальные механизмы и результаты клинического применения // Сибирский медицинский журнал. – 2019. – Т.34, №2 – С.26-32. [Ryabov I.A., Chichkova T.Yu., Mamchur S.E., Khomenko E.A. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. The Siberian Medical Journal. – 2019. – V.34, N2 – P.26-32. (in Russian)]
7. Ускач Т.М., Сафиуллина А.А., Сапельников О.В. и др. Модуляция сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий // Терапевтический архив. –

2020. – Т. 92, №9. – С. 8-14. [Uskach T.M., Safiullina A.A., Sapel'nikov O.V. i dr. *Terapevticheskiy arkhiv*. Therapeutic Archive. – 2020. – V.92, N9. – P. 8-14. (in Russian)]
8. Шарапова Ю.Ш. Эффективность модуляции сердечной сократимости при различных формах фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. – Дисс. канд. меднаук. – Москва, 2022. – 147 с. [Sharapova Yu.S. *Effektivnost' modulatsii serdechnoy sokratimosti pri razlichnykh formakh fibrillatsii predserdiy u patsientov s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu*. Efficacy of cardiac contractility modulation in different forms of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure. (Candidate Thesis. – Moscow, 2022. – 147 p. (in Russian)]
 9. Шарапова Ю.Ш., Сафиуллина А.А., Ускач Т.М. и др. Клинические эффекты модуляции сердечной сократимости при различных формах фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Кардиологический вестник. – 2022. – Т.17, №1. – С. 42-51. [Sharapova Yu.S., Safiullina A.A., Uskach T.M. i dr. *Kardiologicheskiy vestnik*. Bulletin of Cardiology. 2022. – V.17, N1. – P. 42-51. (in Russian)]
 10. Abi-Samra F., Gutterman D. Cardiac contractility modulation: a novel approach for the treatment of heart failure // *Heart Failure Reviews*. – 2016. – V.21, N6. – P. 645-660.
 11. Abraham W.T., Kuck K.-H., Goldsmith R.L., Lindenfeld J.A. et al. A randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of cardiac contractility modulation // *JACC*. – 2018. – V6, N10. – P. 874-883.
 12. Cappannoli L., Scacciavillani R., Rocco E., Perna F. et al. Cardiac contractility modulation for patient with refractory heart failure: an updated evidence-based review // *Heart Failure Reviews*. – 2021. – N26. – P.227-235.
 13. Edelson J.B., Genuardi M.V., Santangeli P., Birati E.Y. Cardiac contractility monitoring: an important therapy in the treatment of advanced heart failure // *Current Cardiology Reports*. – 2020. – V.22, N9. – P. 81-88.
 14. Giallauria F., Parlato A., Di Lorenzo A., Testa C. et al. Cardiac contractility modulation in patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction // *Hearts*. – 2021. N2. – P. 156-169.
 15. Kuck K.H., Ujeyl A., Vogler J., Tilz R.R. Cardiac contractility modulation // *Herz*. – 2021. – V.46, N6. – P. 533-540.
 16. Kuschyk J., Nägele H., Heinz-Kuck K., Butter C. et al. Cardiac contractility modulation treatment in patients with symptomatic heart failure despite optimal medical therapy and cardiac resynchronization therapy (CRT) // *International Journal of Cardiology*. – 2019. –N277. – P. 173-178.
 17. Kuschyk J., Falk P., Demming T., Marx O. et al. Long-term clinical experience with cardiac contractility modulation therapy delivered by the Optimizer Smart system. *European Journal of Heart Failure*. – 2021. – V.23, N7. – P. 1160-1169.
 18. Mando R., Akshay Goel A., Fuad Habash F. et al. Outcomes of cardiac contractility modulation: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // *Cardiovascular Therapeutics*. – 2019. – June 17; 2019: 9769724.
 19. Patel P.A., Nadarajah R., Ali N. et al. Cardiac contractility modulation for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction // *Heart Failure Reviews*. – 2021. – V.26, N2. – P. 217-226.
 20. Röger S., Schneider R., Rudic B., Liebe V. et al. Cardiac contractility modulation: first experience in heart failure patients with reduced ejection fraction and permanent atrial fibrillation // *Europace*. – 2014. – N16. – P. 1205-1209.
 21. Röger S., Michels J., Heggemann F., Stach K. et al. Long term impact of cardiac contractility modulation on QRS duration // *Journal of Electrocardiology*. – 2014. – V.47, N6. – P. 936-940.
 22. Tschöpe C., Kherad B., Klein O., Lipp A. et al. Cardiac contractility modulation: mechanisms of action in heart failure with reduced ejection fraction and beyond // *European Journal of Heart Failure*. – 2019. – V.21, N1. – P. 14-22.

Информация об авторах

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

Жуков Геннадий Валентинович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: gennadijzhukov@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.153.455.04-053.31

3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.13 EDN: LJXTBU

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ГИПОГЛИКЕМИИ У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА

© Алимova И.Л., Демяненко А.Н., Ибатулин А.Г., Донцова А.А.

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

Резюме

Цель. Представить клинический случай персистирующей гипогликемии у новорожденного ребенка

Методика. Представлен наблюдаемый авторами клинический случай персистирующей гипогликемии у новорожденного ребенка. Проведен анализ материалов карты стационарного больного, результатов клинических, лабораторных, инструментальных методов обследования. Проанализирована отечественная и зарубежная литература по проблеме персистирующих гипогликемий, врожденного гиперинсулинизма. Проведен сравнительный анализ клинических проявлений, особенностей терапии в ранее описанных случаях персистирующих гипогликемий.

Результаты. Персистирующие неонатальные гипогликемии – гипогликемии, сохраняющиеся более 7 суток жизни новорожденного. Наиболее частые причины персистирующих гипогликемий: дефицит контринсулярных гормонов, снижение чувствительности к адренкортикотропному гормону, гиперинсулинизм (синдром Беквита-Видемана, гиперплазия или аденома клеток островков Лангерганса, низидиобластоз), болезни, связанные с нарушением синтеза аминокислот и нарушением окисления жирных кислот, с нарушением образования глюкозы печенью. Нами представлен случай наблюдения ребенка с персистирующей гипогликемией, приведены результаты диагностического поиска и особенности проведенного лечения.

Заключение. Представленный нами клинический случай демонстрирует алгоритм диагностического поиска при выявлении случаев тяжелой персистирующей гипогликемии у новорожденного, которая без адекватной терапии характеризуется неблагоприятным прогнозом для пациента. Важным является раннее выявление гипогликемических состояний независимо от их этиопатогенеза, а также патогенетическая коррекция, включающая купирование этих состояний, что позволяет сохранить жизнь ребенку, а также в анамнезе улучшить качество жизни ввиду своевременного предупреждения тяжелой церебральной патологии в неонатальном периоде.

Ключевые слова: персистирующие гипогликемии, гиперинсулинизм, новорожденные, Синдром Беквита-Видемана

CLINICAL CASE OF PERSISTENT HYPOGLYCEMIA IN A NEWBORN CHILD

Alimova I.L., Demyanenko A.N., Ibatulin A.G., Dontsova A.A.

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

Abstract

Objective. To present a clinical case of persistent hypoglycemia in a newborn child.

Methods. We presented a clinical case of persistent hypoglycemia in a newborn child. We analyzed the materials of the inpatient card, the results of clinical, laboratory, and instrumental diagnostic methods. We analyzed domestic and foreign literature on the issue of persistent hypoglycemia and congenital hyperinsulinism. We conducted a comparative analysis of clinical manifestations, therapy in previously described cases of persistent hypoglycemia.

Results. Persistent neonatal hypoglycemia is hypoglycemia that persists for more than 7 days of a newborn's life. The most common causes of persistent neonatal hypoglycemia are deficiency of contrainsular hormones, decreased sensitivity to adrenocorticotrophic hormone, hyperinsulinism (Beckwith-Wiedemann syndrome, hyperplasia, adenoma of cells of the islets of Langerhans, nisidioblastosis), diseases associated with impaired synthesis of amino acids and impaired oxidation of

fatty acids, with impaired formation liver glucose. We present a case of observation of a child with persistent hypoglycemia, and we present the results of a diagnostic search and the features of the treatment.

Conclusions. The presented clinical case demonstrates a diagnostic search algorithm for detecting cases of severe persistent hypoglycemia in a newborn, which, without adequate therapy, is characterized by an unfavorable prognosis for the patient. Important aspects are the early detection of hypoglycemic conditions, regardless of their etiopathogenesis, pathogenic correction, including the relief of these conditions. These aspects save the life of the child and improve the quality of life in the future due to the timely prevention of severe cerebral pathology in the neonatal period.

Keywords: persistent hypoglycemia, hyperinsulinism, newborns, Beckwith-Wiedemann syndrome

Введение

Неонатальные гипогликемии являются актуальной проблемой неонатологии и детской эндокринологии ввиду частого бессимптомного течения и неблагоприятного воздействия на ЦНС, что впоследствии может приводить к различным неврологическим нарушениям в постнатальном периоде, в том числе к необратимому поражению головного мозга [1, 8, 9, 14].

Клинические проявлениями неонатальной гипогликемии переменны – от бессимптомного течения, умеренной глазной симптоматики и вялости до тяжелой нейрогликопении, с развитием эпизодов апноэ, судорог, коматозных состояний. Стоит отметить, что особенностью клинических проявлений гипогликемии у новорожденных является неспецифичность симптомов, которые могут проявляться при различной патологии. Существуют дифференциально-диагностические признаки неонатальных гипогликемий (триада Уиппла), такие как появление клинических симптомов при лабораторно низком уровне глюкозы в крови, исчезновение этих симптомов при нормализации уровня гликемии, возобновление клинических симптомов при снижении уровня гликемии [4, 10, 14].

Наиболее часто у новорожденных регистрируются транзиторные гипогликемии. Если гипогликемия сохраняется после 72 часов жизни, рецидивирует после должного лечения, необходимо проведение дополнительного обследования для выяснения причины персистирующей гипогликемии. Наиболее частыми причинами персистирующей гипогликемии являются дефицит контринсулярных гормонов (глюкагона, соматотропина, кортизола), снижение чувствительности к адренокортикотропному гормону, гиперинсулинизм (синдром Беквита-Видемана, гиперплазия или аденома клеток островков Лангерганса, синдром «дисрегуляции» β -клеток (низидиобластоз)), болезни, связанные с нарушением синтеза аминокислот (болезнь кленового сиропа, метилмалоновая ацидемия, пропионовая ацидемия, тирозинемия), с нарушением окисления жирных кислот (дефицит дегидрогеназы ацетилкоэнзима А длинно- и короткоцепочечных жирных кислот), с нарушением образования глюкозы печенью (I тип гликогенной болезни, галактоземия, дефицит гликогенсинтазы, дефицит фруктозо-1,6-дифосфатазы) [4, 9, 13]. Стоит отметить, что большинство перечисленных нозологий относятся к группе орфанных заболеваний, частота встречаемости которых невелика, следовательно, настороженность врачей относительно риска рождения новорожденных с данной патологией невысокая.

Цель исследования – описать случай наблюдения ребенка с персистирующей гипогликемией, привести результаты диагностического поиска и особенности проведенного лечения.

Описание клинического случая

Ребенок С. родилась 16.09.22 от матери с отягощенным соматическим анамнезом (миопия средней степени, хроническая никотиновая интоксикация) от V-й беременности (I-III завершили родами здоровых, со слов матери, детей, IV беременность была замершей на сроке 8 недель), протекавшей на фоне гестационного пиелонефрита в 25 и 31 неделю гестации (стационарное лечение в ЦРБ – антибактериальная терапия), с 33 недели – гестационный сахарный диабет, на 3-м скрининговом УЗИ (33 неделя) у плода диагностирована макроглоссия. Роды IV, своевременные, в сроке 40

недель, чрезмерно крупным новорожденным, через естественные родовые пути, затруднение выведения плечиков. ПЦР матери на Covid-19 положительный от 16.09.22.

Масса при рождении – 4940 г, длина – 57 см, окружность головы – 36 см, окружность грудной клетки – 39 см. Оценка по шкале АПГАР 8-8 баллов. Ребенок после рождения был переведен в ОРИТНД в зону «А» в связи с перинатальным контактом по Covid-19, признаками диабетической фетопатии. С рождения у ребенка отмечалась гиперпигментация кожи в области бедер, макроглоссия, пупочная грыжа (рис. 1).



Рис. 1. Ребенок С., 3-е сутки жизни. Фенотипические особенности: макросомия, макроглоссия, асимметрия верхних конечностей

Физиологические рефлексы новорожденного снижены, нестойкие. В легких дыхание проводится во все отделы, ЧДД 40-46 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, систолодиастолический шум на основании сердца. ЧСС 153 в мин. АД 106/54 (71) мм рт. ст. Живот мягкий, увеличен в размерах, расширено пупочное кольцо. Печень +3,0 см, селезенка +0,5 см. Физиологические отправления без особенностей. Кормилась адаптированной молочной смесью через соску, объем кормления усваивала. С первых суток жизни отмечалась стойкая гипогликемия (1,1-2,6 ммоль/л), общий анализ мочи – кетонов нет. Клинически отмечалась умеренная мышечная гипотония, периодически – спонтанный тремор конечностей. Коррекция гипогликемии проводилась болюсным введением 10% глюкозы (гликемия 1,0-2,6 ммоль/л, после введения 4 мл/кг болюсно медленно 10% глюкозы через 30 минут глюкоза в пределах 3,2-4,6 ммоль/л). Уровень инсулина на фоне гипогликемии – 10,2 мкЕд/мл. Результаты инструментальных методов обследования (УЗИ) показали имеющуюся у ребенка умеренную гепатомегалию, диффузные изменения паренхимы печени и селезенки, увеличение размеров почек, двустороннюю пиелозктазию, также увеличение размеров щитовидной железы. Было проведено исследование уровня гормонов щитовидной железы и ТТГ, которое не показало отклонений от референсных значений. На ЭХО-КГ – открытое овальное окно (2,0 мм), открытый артериальный проток (1,2 мм), сброс слева направо. На нейросонографии – кисты сосудистых сплетений с двух сторон, диффузные изменения паренхимы головного мозга.

На 6-е сутки жизни начата в/в постоянная инфузия 15-20% раствором глюкозы. Результаты неонатального скрининга исключили врожденный гипотиреоз, ВДКН, муковисцидоз, фенилкетонурию и галактоземию. Кариотип 46 XX. На 8-е сутки жизни была проведена проба с глюкагоном (0,5 мг в/м), через 15 минут уровень глюкозы крови 6,0 ммоль/л. Ребенок был консультирован детским эндокринологом, был выставлен диагноз – персистирующие гипогликемии, заподозрен врожденный гиперинсулинизм, синдром Беквита-Видемана. Рекомендовано увеличение процента в/в вводимой инфузии глюкозы до 30% со скоростью введения 1 мл/кг/час, для купирования тяжелой гипогликемии – глюкагон по схеме 0,1 мг/кг. Отмечалась положительная динамика – гликемия с 1,8 ммоль/л после введения глюкагона на постоянной инфузии глюкозы 4,0-4,3 ммоль/л. Результаты генетического обследования на болезни обмена исключили наличие у новорожденного данной группы заболеваний. На 15-е сутки жизни для дальнейшего наблюдения, обследования и лечения ребенок переведен в ОПННД. При

поступлении состояние тяжелое за счет персистирующей гипогликемии, но без отрицательной динамики. Реакция на осмотр снижена, мышечный тонус и двигательная активность снижены, рефлексы новорожденного вызываются, ослаблены. Кожа розовая. Глаза и слизистые чистые. Отеков нет. Макроглоссия. При осмотре отмечается асимметрия верхних конечностей: окружность правого плеча составляет 4,5 см, окружность левого плеча – 6 см. В легких дыхание проводится, пуэрильное. Тоны сердца приглушены, ритмичные, выслушивается мягкий систолический шум вдоль левого края грудины. Живот мягкий, безболезненный. Печень увеличена до +1 см, селезенка не увеличена. Физиологические отправления без особенностей. Масса тела – 5275 г. Кормится адаптированной молочной смесью через соску, дробно, усваивает. В отделении была продолжена инфузионная терапия (постоянная инфузия 30% глюкозы через центральный венозный катетер) с контролем профиля глюкозы в динамике и периодическим введением глюкагона. Однако, в динамике на данной терапии нестабильная гликемия с тенденцией к гипогликемии (2,6-4,2 ммоль/л). На 26-е сутки жизни при осмотре окулистом диагностирована ангиоретинопатия. В возрасте 42 суток ребенок в стабильном состоянии был переведен с диагнозом «Персистирующая гипогликемия. Врожденный гиперинсулинизм. Синдром Беквита-Видемана?» в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, где ребенку был назначен диазоксид, на фоне приема которого гипогликемии купировались, достигнута стойкая нормогликемия. Было проведено молекулярно-генетическое исследование (выполнено 01.12.22) методом массового параллельного секвенирования панели «Сахарный диабет-гиперинсулинизм», по результатам которого генетических вариантов, обуславливающих врожденный гиперинсулинизм, обнаружено не было. Рекомендовано дальнейшее обследование для исключения синдрома Беквита-Видемана (OMIM:1001022941).

Обсуждение клинического случая

Гипогликемия новорожденного – снижение концентрации глюкозы в крови менее 2,6 ммоль/л в периоде новорожденности независимо от срока гестации [4]. В зависимости от сроков возникновения гипогликемию подразделяют на: раннюю неонатальную гипогликемию, возникающую в первые 6-12 часов жизни (в группу риска по ее возникновению относят детей с задержкой внутриутробного развития, рожденных от матерей с сахарным диабетом, с тяжелой гемолитической болезнью новорожденных, асфиксией), классическую транзиторную гипогликемию, возникающую в течение 12-48 часов жизни (в группе риска недоношенные новорожденные, с задержкой внутриутробного развития, от многоплодной беременности, новорожденные с полицитемией), а также персистирующую гипогликемию, сохраняющуюся более 7-ми суток жизни. Независимо от срока возникновения выделяют вторичную гипогликемию, которая может возникнуть у новорожденных с сепсисом, нарушением температурного режима, при внезапном прекращении инфузий глюкозы, при кровоизлиянии в кору надпочечников, поражении нервной системы, у новорожденных, матери которых перед родами принимали сахароснижающие препараты, глюкокортикоиды, салицилаты [3, 4]. Таким образом, диагностический поиск причин неонатальной гипогликемии предполагает исключение всех выше описанных факторов риска. В описанном нами случае гипогликемия у ребенка регистрировалась с первых суток жизни и, учитывая фенотип новорожденного и анамнез матери (гестационный сахарный диабет), первоначально рассматривалась как проявление диабетической фетопатии. Однако тяжесть и длительность гипогликемии, отсутствие должного эффекта от традиционной ее коррекции, дали основание для расширения диагностического поиска. Фенотипические особенности новорожденного, такие как макросомия, макроглоссия, мышечная гипотония, а также наличие зоба по данным УЗИ щитовидной железы дали основание для исключения врожденного гипотиреоза не только по результатам неонатального скрининга, но и по результатам тиреоидного статуса. Также были исключены болезни накопления. Высокий уровень инсулина на фоне персистирующей гипогликемии, отсутствие кетоза, большой объем вводимой глюкозы для купирования гипогликемии, прогрессирующий набор массы тела в дополнение к особенностям фенотипа (макросомия, макроглоссия, пупочная грыжа, асимметрия конечностей, висцеромегалия) позволили предположить врожденный гиперинсулинизм, синдром Беквита-Видемана.

К настоящему времени описано 13 генов, кодирующих регуляцию секреции инсулина, повреждение которых могут приводить к развитию врожденного гиперинсулинизма. Врожденный гиперинсулинизм представляет собой наследственное заболевание, характеризующееся неадекватной гиперсекрецией инсулина β -клетками поджелудочной железы, что приводит к гипогликемии. Частота встречаемости врожденного гиперинсулинизма составляет 1:30000-1:50000 новорожденных [5]. Наиболее часто выявляются дефекты генов, участвующих в регуляции закладки и функционирования АТФ-зависимых калиевых каналов β -клеток поджелудочной железы (KCNJ11, ABCC8.) [5, 12, 14]. Установлено, что более чем в 40% случаев, молекулярно-генетический вариант врожденного гиперинсулинизма установить не удастся [5]. В описанном нами случае по результатам молекулярно-генетического исследования мутаций генов, участвующих в регуляции секреции инсулина, не было найдено, рекомендовано дальнейшее обследование для исключения синдрома Беквита-Видемана.

Синдром Беквита-Видемана – генетически гетерогенное состояние, характеризующееся триадой признаков – омфалоцеле, макроглоссией и макросомией. Дополнительные клинические признаки синдрома Беквита-Видемана включают гемигиперплазию, пупочную грыжу, диастаз прямых мышц живота, эмбриональные опухоли, цитомегалию фетальной коры надпочечников, насечки на мочке уха, спланхномегалию, аномалии почек и неонатальную гипогликемию [6]. Популяционная частота встречаемости оценивается в 1:13700 с равной вероятностью для лиц женского и мужского пола.

В литературе описаны случаи персистирующей гипогликемии как новорожденных, так и у детей раннего возраста [2, 6, 7, 10, 16]. Особенностью клинических проявлений персистирующих гипогликемий у новорожденных в описанных случаях является доминирование симптомом угнетения ЦНС и высокая потребность в введении глюкозы, а в случае диагностики персистирующих гипогликемий в раннем возрасте – судорожный синдром, который зачастую может служить поводом гипердиагностики эпилепсии. В литературе также описаны случаи, когда пациентам с частыми судорожными приступами ошибочно устанавливался диагноз эпилепсии и назначалась противосудорожная терапия, однако при контроле гликемии и проведении специфических проб диагноз снимался и назначалась специфическая терапия [6, 11]. В представленном нами клиническом случае клинически также доминировал синдром угнетения ЦНС.

Препаратом выбора лечения врожденного гиперинсулинизма является диазоксид, который активирует АТФ-зависимые калиевые каналы β -клеток поджелудочной железы. Однако могут применяться и гипотиазид, нифидипин и аналоги соматостатина (Октреатид) [5]. В описанном нами случае ребенку был назначен диазоксид, применение которого позволило достичь нормальных показателей гликемии.

Заключение

В 2018 г. Международной организацией по врожденному гиперинсулинизму был создан Глобальный регистр пациентов с гиперинсулинизмом. Регистр содержит статистические данные о течении заболевания, лечении, опыте использования систем мониторинга уровня глюкозы и общем бремени заболевания. По состоянию на январь 2022 г. в регистре зарегистрировано 344 респондента из 37 стран. Данные регистра позволили получить представление о проблемах диагностики и лечения, качестве жизни пациентов и лиц, осуществляющих уход за такими пациентами, и послужили основой для программ клинических исследований, разработки новых подходов к лечению данной патологии и улучшению качества жизни пациентов с данной патологией [15].

Представленный нами клинический случай демонстрирует алгоритм диагностического поиска при выявлении случаев тяжелой персистирующей гипогликемии у новорожденного, которая без адекватной терапии характеризуется неблагоприятным прогнозом для пациента. Безусловно важным является раннее выявление гипогликемических состояний независимо от их этиопатогенеза, а также патогенетическая коррекция, включающая купирование этих состояний, что позволяет сохранить жизнь ребенку, а также в катамнезе улучшить качество жизни ввиду своевременного предупреждения тяжелой церебральной патологии в неонатальном периоде.

Литература (references)

1. Алимова И.Л. Нарушения углеводного обмена в неонатальном периоде: персонализированный подход к диагностике и лечению // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т.64, №6. – С. 6-10. [Alimova I.L. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian Bulletin of perinatology and pediatrics. – 2019. – V.64, N6. – P. 6-10. (in Russian)]
2. Бережанская С.Б., Афонин А.А., Папшева Е.А. и др. Клинический случай врожденного гиперинсулинизма у ребенка раннего возраста // Медицинский вестник Юга России. – 2020. – Т.11, N3. – С. 54-59. [Berezhanskaja S.B., Afonin A.A., Papsheva E.A. et al. *Medicinskij vestnik Juga Rossii*. Medical Herald of the South of Russia. – 2020. – V.11, N3. – P. 54-59. (in Russian)]
3. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Шабалов Н.П. Диагностика и лечение гипогликемии новорожденных // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2014. – №1. – С. 113-128. [Ivanov D.O., Petrenko Ju.V., Shabalov N.P. *Neonatologija: novosti, mnenija, obuchenie*. Neonatology: news, opinions, training. 2014. – N1. – P. 113-128. (in Russian)]
4. Клинические рекомендации. Гипогликемии новорожденных. 2017. [Klinicheskie rekomendacii. Gipoglikemii novorozhdennyh. 2017. (in Russian)]
5. Меликян М.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и ведению детей и подростков с врожденным гиперинсулинизмом // Проблемы эндокринологии. – 2014. – №2. – С. 31-41. [Melikjan M.A. *Problemy jendokrinologii*. Problems of endocrinology. – 2014. – N2. – P. 31-41. (in Russian)]
6. Меликян М.А., Тюльпаков А.Н., Карева М.А. Семейный случай врожденного гиперинсулинизма, ассоциированного с мутацией в гене GLUD1 // Проблемы эндокринологии. – 2017. – Т. 63. – №3 – С. 195-200. [Melikjan M.A., Tjul'pakov A.N., Kareva M.A. *Problemy jendokrinologii*. Problems of endocrinology. – 2017. – V. 63. – N3 – P. 195-200. (in Russian)]
7. Сухоцкая А.А., Баиров В.Г., Никитина И.Л. и др. Врожденный гиперинсулинизм у новорожденных и детей раннего возраста: состояние проблемы и результаты хирургического лечения // Медицинский совет. – 2021. – №11. – С. 226–239. [Suhockaja A.A., Bairov V.G., Nikitina I.L. et al. *Medicinskij sovet*. Medical Council. – 2021. – N11. – P. 226–239. (in Russian)]
8. Таранушенко Т.Е., Киселева Н.Г., Лазарева О.В., Калужная И.И. Гипогликемии у новорожденных детей: обзор литературы и описание клинического случая // Проблемы эндокринологии. – 2019. – Т. 65. – №4. – С. 251-262. [Taranushenko T.E., Kiseleva N.G., Lazareva O.V., Kaljuzhnaja I.I. *Problemy jendokrinologii*. Problems of endocrinology. – 2019. – V. 65. – N4. – P. 251-262. (in Russian)]
9. Таранушенко Т.Е., Киселева Н.Г., Устинова С.И. и др. Транзиторные гипогликемии у новорожденных детей // Педиатрия (Прил. к журналу Consilium Medicum). – 2017. – №1. – С. 45-49. [Taranushenko T.E., Kiseleva N.G., Ustinova S.I. et al. *Pediatrija (Consilium Medicum)*. Pediatrics. Consilium Medicum. – 2017. – N1. – P. 45-49. (in Russian)]
10. Холупко Н.В., Каплиева М.П. Органический гиперинсулинизм: случай незидиобластоза у ребенка // Проблемы здоровья и экологии. – 2009. – №3. – С. 151-155. [Holupko N.V., Kaplieva M.P. *Problemy zdorov'ja i jekologii*. Health and Ecology Issues. – 2009. – N3. – P. 151-155. (in Russian)]
11. Щедеркина И.О., Меликян М.А., Заваденко А.Н. и др. Неврологические пароксизмальные нарушения у детей с гипогликемией на фоне врожденного гиперинсулинизма: полиморфизм клинических проявлений // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2015. – №2. – С. 49-58. [Shhederkina I.O., Melikjan M.A., Zavadenko A.N. et al. *Jepilepsija i paroksizmal'nye sostojanija*. Epilepsy and Paroxysmal Conditions. – 2015. – N2. – P. 49-58. (in Russian)]
12. Banerjee I, Raskin J, Arnoux J.B, De Leon D.D. et al. Congenital hyperinsulinism in infancy and childhood: challenges, unmet needs and the perspective of patients and families // Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2022. – V.17, N1. – P. 61.
13. Krawczyk S, Urbanska K, Biel N. et al. Congenital Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia-A Review and Case Presentation // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – V.11, N20. – P. 6020.
14. Martino M, Sartorelli J, Gragnaniello V, Burlina A. Congenital hyperinsulinism in clinical practice: From biochemical pathophysiology to new monitoring techniques // Frontiers in Pediatrics. – 2022. – N10. – P. 901338
15. Pasquini TLS, Mesfin M, Schmitt J, Raskin J. Global Registries in Congenital Hyperinsulinism // Frontiers in Endocrinology (Lausanne). – 2022. – N13 – P. 876903.
16. Win M, Beckett R, Thomson L. et al. Continuous Glucose Monitoring in the Management of Neonates With Persistent Hypoglycemia and Congenital Hyperinsulinism // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2022. – V.107, N1. – P. 246-253.

Информация об авторах

Алимова Ирина Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: iri-alimova@yandex.ru

Демяненко Александра Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: alex-glam@mail.ru

Ибатулин Александр Гаифанович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: alexandribatulin@yandex.ru

Донцова Аделина Александровна – студентка педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: adelinka_d@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.92-053.2+615.015

3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.14 EDN: MFXQAK

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОРВИ С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ У ДЕТЕЙ

© Жилина Е.А., Соколовская В.В., Смолянкин Н.Н.

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

Резюме

Цель. Изучить эффективность и безопасность иммуномодулирующих препаратов в комплексной терапии острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), осложненных пневмонией у детей от 2 до 6 лет, находившихся на стационарном лечении в инфекционном отделении г. Смоленска в 2019 г.

Методика. Ретроспективный анализ 60 историй болезни детей в возрасте от 2 до 6 лет, с подтвержденной ОРВИ, осложненной пневмонией, находившихся на стационарном лечении в инфекционном отделении г. Смоленска в 2019 г. Пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа (основная) – 30 пациентов, которые получали препарат интерферон альфа-2b (суппозитории ректальные) 150000 МЕ 2 раза в сутки через 12 часов ежедневно в течение 10 дней; 2 группа (сравнения) – 30 пациентов, которые получали препарат умифеновир по 50 мг 4 раза в день перорально в течение 5 дней. Стандартная терапия включала: симптоматические средства (капли в нос, ингаляции с физиологическим раствором), жаропонижающие препараты (по показаниям), антибактериальную терапию (по показаниям).

Результаты. Оценка эффективности иммуномодулирующих препаратов проводилась на основании данных клинического, лабораторно-инструментального обследования при динамическом наблюдении за пациентами в разных стадиях течения заболевания. Оценивали: продолжительность интоксикационного, катарального и бронхолегочного синдромов, сроки госпитализации. Оценку безопасности (переносимости) применения иммуномодулирующих препаратов проводили путем сравнения частоты появления нежелательных явлений. Ретроспективный анализ показал, что длительность повышенной температуры тела у пациентов оказалась одинаковой и составила: $5,4 \pm 0,49$ дней в группе детей, получавшие интерферон альфа-2b и $5,5 \pm 0,36$ дней в группе детей, получавшие умифеновир. Выявлены достоверные различия по длительности интоксикационного синдрома: в 1 группе он продолжался $6,6 \pm 0,59$ дней, в то время как во 2 группе он был более продолжительным – $8,4 \pm 0,54$ дней ($p < 0,05$). По длительности катарального синдрома достоверных различий не выявлено: $9,3 \pm 0,66$ против $8,93 \pm 0,56$ дней соответственно в 1 и 2 группе ($p > 0,05$). Длительность кашля также была сопоставимой и составила $10,9 \pm 0,69$ дней в основной группе и $10,97 \pm 0,53$ дней в группе сравнения. Улучшение общего состояния пациентов, которое оценивали, на основании положительной динамики основных клинических симптомов заболевания на фоне проводимой терапии, составило в 1 группе $5,4 \pm 0,49$ дня, во 2 группе – $5,7 \pm 0,35$ дня ($p > 0,05$). По количеству койко-дней также достоверных различий не выявлено: $7,2 \pm 0,35$ против $6,5 \pm 0,31$ соответственно в 1 и 2 группе ($p > 0,05$).

Заключение. В результате проведенного исследования доказана эффективность и безопасность применения иммуномодулирующих препаратов в комплексной терапии ОРВИ, осложненных пневмонией у детей 2-6 лет. Клиническая эффективность препарата интерферон альфа-2b, суппозитории ректальные обусловлена более быстрым купированием интоксикационного синдрома у пациентов ($p < 0,05$). По длительности катарального и бронхолегочного синдромов, срокам наступления улучшения, результатам лабораторно-инструментальных методов обследования, достоверных отличий в основной группе и группе сравнения (с применением препарата умифеновир) не было выявлено ($p > 0,05$). По истечении 5-дневного курса иммуномодулирующей терапии, дети основной группы по состоянию здоровья обоснованно нуждались в увеличении продолжительности курса терапии, который был увеличен до 10 дней. При оценке безопасности иммуномодулирующих препаратов отмечена хорошая их переносимость в первой и второй группах наблюдения.

Ключевые слова: дети, острые респираторные вирусные инфекции, иммуномодулирующие препараты, пневмония

EFFICACY AND SAFETY OF IMMUNOMODULATORY DRUGS IN THE COMPLEX THERAPY OF ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS WITH COMPLICATED COURSE IN CHILDREN

Zhilina E.A., Sokolovskaya V.V., Smolyankin N.N.

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

Abstract

Objective. To study the efficacy and safety of immunomodulatory drugs in the complex therapy of acute respiratory viral infections (ARVI) complicated by pneumonia in children aged 2 to 6 years who were hospitalized in the infectious diseases department of Smolensk in 2019.

Methods. A retrospective analysis of 60 case histories of children aged 2 to 6 years, with confirmed acute respiratory viral infections, complicated by pneumonia, who were hospitalized in the infectious diseases department of Smolensk in 2019 was performed. The patients were divided into 2 groups: Group 1 (main) – 30 patients who received interferon alpha-2b (rectal suppositories) 150,000 IU 2 times a day after 12 hours daily for 10 days; Group 2 (comparison) – 30 patients who received the drug umifenovir 50 mg 4 times a day orally for 5 days. Standard therapy included symptomatic agents (nasal drops, inhalations with saline solution), antipyretic drugs (according to indications), antibacterial therapy (according to indications).

Results. The evaluation of the effectiveness of immunomodulating drugs was carried out on the basis of clinical, laboratory and instrumental examination data with dynamic observation of patients at different stages of the disease. The duration of intoxication, catarrhal and bronchopulmonary syndromes, the duration of hospitalization were evaluated. The safety (tolerability) of the use of immunomodulatory drugs was assessed by comparing the frequency of adverse events. Retrospective analysis showed that the duration of elevated body temperature in patients was the same and amounted to 5.4 ± 0.49 days in the group of children receiving interferon alpha-2b and 5.5 ± 0.36 days in the group of children receiving umifenovir. Significant differences in the duration of intoxication syndrome were revealed: in group 1 it lasted 6.6 ± 0.59 days, while in group 2 it was longer – 8.4 ± 0.54 days ($p < 0.05$). There were no significant differences in the duration of catarrhal syndrome: 9.3 ± 0.66 versus 8.93 ± 0.56 days, respectively, in group 1 and 2 ($p > 0.05$). The duration of cough was also comparable and amounted to 10.9 ± 0.69 days in the main group and 10.97 ± 0.53 days in the comparison group. The improvement in the general condition of patients, which was assessed based on the positive dynamics of the main clinical symptoms of the disease against the background of therapy, was 5.4 ± 0.49 days in group 1, 5.7 ± 0.35 days in group 2 ($p > 0.05$). There were also no significant differences in the number of bed days: 7.2 ± 0.35 versus 6.5 ± 0.31 , respectively, in group 1 and 2 ($p > 0.05$).

Conclusion. As a result of the study, the effectiveness and safety of the use of immunomodulatory drugs in the complex therapy of acute respiratory viral infections complicated by pneumonia in children 2-6 years old has been proven. The clinical efficacy of interferon alpha-2b, rectal suppositories is due to a faster relief of intoxication syndrome in patients ($p < 0.05$). According to the duration of catarrhal and bronchopulmonary syndromes, the timing of the onset of improvement, the results of laboratory and instrumental examination methods, there were no significant differences in the main group and the comparison group (using the drug umifenovir) ($p > 0.05$). After the 5-day course of immunomodulatory therapy, the children of the main group for health reasons reasonably needed to increase the duration of the course of therapy, which was increased to 10 days. When assessing the safety of immunomodulating drugs, their good tolerability was noted in the first and second observation groups.

Keywords: children, acute respiratory viral infections, immunomodulatory drugs, pneumonia

Введение

Воздушно-капельные инфекции в структуре инфекционной заболеваемости детей занимают одно из ведущих мест, среди которых острые респираторные заболевания занимают 90%. Ежегодная заболеваемость детей острыми респираторными заболеваниями в 4 раза превышает заболеваемость у взрослых [1]. Возбудителями ОРЗ чаще являются вирусы, и на их долю приходится 95% всех случаев острых поражений дыхательных путей у детей.

По статистическим данным МЗ РФ, пневмонии занимают приблизительно 75% всех легочных болезней в педиатрии. Чаще всего у детей пневмония возникает как осложнение после перенесенной ОРВИ [8]. Статистические данные Здравоохранения России показывают, что за

январь-июль 2017 г. было зафиксировано 341421 случаев внебольничных пневмоний. Из них у детей до 17 лет – 112725 человек, у детей до 14 лет – 106870. А за январь-июль 2016 г. следующие показатели: всего – 367011 человек, у детей до 17 лет – 114687, у детей до 14 лет – 109467 [9]. Предрасполагающими факторами к развитию пневмонии у детей раннего возраста являются перинатальная патология, аспирационный синдром как следствие синдрома рвот и срыгиваний, врожденные пороки сердца, рахит, другие гиповитаминозы и дефицитные состояния, а также возрастные особенности иммунной системы у детей [4]. Возбудители этого заболевания отличаются у детей разных возрастных групп. Различны они и у детей с измененным иммунитетом, ослабленных пациентов и находящихся на стационарном лечении. Подавляющее большинство внебольничных пневмоний – результат активации эндогенной бактериальной флоры носоглотки, хотя возможно и экзогенное инфицирование. При ОРВИ, охлаждении или действии других стрессорных факторов эта флора может «активироваться», приводя к развитию пневмонии [4, 8]. Наиболее частыми возбудителями пневмонии у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет, которые заболели в домашней обстановке, являются вирусы, гемофильная палочка, пневмококк и золотистый стафилококк. После 5-летнего возраста возрастает роль атипичных возбудителей инфекции, таких как: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* [7].

Согласно литературным данным, у детей в возрасте от одного месяца до 3-х лет способность к продукции интерферона снижена в 9 раз, у детей в возрасте от 1 года до 3-х лет отмечено снижение способности к продукции в 6 раз по сравнению с взрослыми пациентами [3]. Доказана значимость нарушений в функционировании иммунной системы у детей с измененным состоянием здоровья в иммунопатогенезе ОРВИ. При этом в период разгара заболевания ОРВИ значительно снижается концентрация интерферона альфа и интерферона гамма в сыворотке крови. Также отмечается снижение способности к индуцированной продукции интерферона альфа и гамма иммунокомпетентными клетками, снижение функциональной активности натуральных киллеров на 30%. Особенность иммунологических реакций у детей II-IV групп здоровья, выражающаяся снижением резервных возможностей интерфероногенеза в период разгара и период ранней реконвалесценции ОРВИ (5-7 дни болезни), способствует затяжному течению заболевания, формированию осложнений, а также повышенной частоте рекуррентных инфекций респираторного тракта [2]. Основные эффекты интерферонов включают в себя противовирусную, антипролиферативную, иммуномодулирующую и радиопротективную активность [2, 3]. Преимуществом применения интерферон альфа-2b перед умифеновиром является отсутствие возрастных ограничений при назначении препарата.

Согласно публикациям [10], разработана усиленная модифицированная схема терапии гриппа и ОРВИ для препарата Виферон® Суппозитории. Предложенная схема применения предполагает увеличение дозы и курса приема препарата до 10 дней. По данным проведенных исследований [5] следует, что умифеновир (арбидол) обладает иммуномодулирующей активностью, представленной в повышении общего количества Т-лимфоцитов и Т-хелперов, стимуляции фагоцитарной функции нейтрофилов и индукции активности естественных киллеров. Препарат не оказывает иммуносупрессирующего эффекта на выработку специфических антител к респираторным вирусам, что выгодно отличает его от большинства противовирусных средств, применяющихся для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ.

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность иммуномодулирующих препаратов в комплексной терапии острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), осложненных пневмонией у детей от 2 до 6 лет, находившихся на стационарном лечении в инфекционном отделении г. Смоленска в 2019 г.

Методика

Проведен ретроспективный анализ 60 историй болезни детей в возрасте от 2 до 6 лет, с подтвержденной ОРВИ, осложненной пневмонией, находившихся на стационарном лечении в инфекционном отделении г. Смоленска в 2019 г.

Пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа (основная) – 30 пациентов, которые получали препарат интерферон альфа-2b (суппозитории ректальные) 150000 МЕ 2 раза в сутки через 12 часов ежедневно в течение 10 дней; 2 группа (сравнения) – 30 пациентов, которые получали препарат умифеновир по 50 мг 4 раза в день перорально в течение 5 дней.

Стандартная терапия включала: симптоматические средства (капли в нос, ингаляции с физиологическим раствором), жаропонижающие препараты (по показаниям), антибактериальную терапию (по показаниям).

Статистические гипотезы в отношении сравниваемых долей проверялись при помощи точного критерия Фишера. Алгоритм вычислений по данному критерию описан, например [6]. Для автоматизации вычислений использовался табличный процессор Excel. Рассчитывали среднее арифметическое и стандартную ошибку ($M \pm m$). Сравнение средних величин проводилось с помощью *t*-критерия Стьюдента [6]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Предварительно выборки были проверены на нормальность по критерию хи-квадрат. Во всех случаях гипотеза о нормальности распределения не была отклонена ($p > 0,05$).

Критерии включения: 1) Возраст: 2-6 лет; 2) Диагноз основной: Острая респираторная вирусная инфекция. Осложнение: пневмония; 3) Форма тяжести заболевания: среднетяжелая; 4) Отсутствие терапии препаратами группы цитокинов и их индукторов или других иммуномодулирующих препаратов в течение последних 2 недель до начала исследования.

Критерии исключения: 1) Возраст младше 2 лет и старше 6 лет; 2) Неосложненные формы ОРВИ; 3) Применение препаратов группы цитокинов и их индукторов или других иммуномодулирующих препаратов в течение последних 2 недель до начала исследования; 4) Форма тяжести заболевания: легкая, тяжелая.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе исследования выявлено, что ОРВИ, осложненные пневмонией, были вызваны следующими вирусами: в первой группе наблюдения лидировал респираторно-синцитиальный вирус, который составил 41,7% от всех верифицированных ОРВИ. Бокавирусы, аденовирусы, вирус гриппа А определялись в равном количестве (по 8,3%). Риновирус выделялся у 12,5% пациентов. Метапневмовирусная инфекция протекала как микст-инфекция у 4 детей (16,7%), сочетаясь с другими вирусами (коронавирусом, бокавирусом или риновирусом). Процент не верифицированных случаев составил 20%. В группе сравнения в этиологии ОРВИ также лидировал респираторно-синцитиальный вирус, который составил 33,3% от всех верифицированных ОРВИ. Метапневмовирус и вирус гриппа А определялись в равном количестве (по 22,2%). Коронавирусная и риновирусная инфекции выделялись у детей по 11,1% соответственно.

В стационаре у 6,7% пациентов первой группы и у 13,3% пациентов второй группы отмечалась субфебрильная температура ($p > 0,05$). Фебрильная температура тела (более 38°C) достоверно чаще зафиксирована в 1 группе детей (63,3% против 46,7%, $p < 0,05$). В то время как высокая температура (более 39,5°C) отмечалась достоверно чаще во 2 группе детей (40% против 26,7%, $p < 0,05$).

При рентгенографическом исследовании легких в подавляющем большинстве случаев у пациентов выявлялось одностороннее поражение легочной ткани, причем чаще всего в виде правосторонней нижнедолевой пневмонии (по 73,3% случаев). Левосторонняя пневмония диагностировалась у 20 и 16,7% детей в 1 и 2 группах наблюдения соответственно, двусторонняя – у 6,7 и 10% соответственно.

Оценка эффективности иммуномодулирующих препаратов проводилась на основании данных клинического, лабораторно-инструментального обследования при динамическом наблюдении за пациентами в разных стадиях течения заболевания. Оценивали: продолжительность интоксикационного, катарального и бронхолегочного синдромов, сроки госпитализации. Оценку безопасности (переносимости) применения иммуномодулирующих препаратов проводили путем сравнения частоты появления нежелательных явлений. Ретроспективный анализ показал, что длительность повышенной температуры тела у пациентов оказалась одинаковой и составила: $5,4 \pm 0,49$ дней в группе детей, получавшие интерферон альфа-2b и $5,5 \pm 0,36$ дней в группе детей, получавшие умифеновир ($p > 0,05$) (табл. 1).

Выявлены достоверные различия по длительности интоксикационного синдрома: в 1 группе он продолжался $6,6 \pm 0,59$ дней, в то время как во 2 группе он был более продолжительным – $8,4 \pm 0,54$ дней ($p < 0,05$). По длительности катарального синдрома достоверных различий не выявлено:

9,3±0,66 против 8,93±0,56 дней соответственно в 1 и 2 группе ($p>0,05$). Длительность кашля также была сопоставимой и составила 10,9±0,69 дней в основной группе и 10,97±0,53 дней в группе сравнения. Улучшение общего состояния пациентов, которое оценивали, на основании положительной динамики основных клинических симптомов заболевания на фоне проводимой терапии, составило в 1 группе 5,4 ±0,49 дня, во 2 группе – 5,7±0,35 дня ($p>0,05$). По количеству койко-дней также достоверных различий не выявлено: 7,2±0,35 против 6,5±0,31 соответственно в 1 и 2 группе ($p>0,05$).

Таблица 1. Эффективность терапии иммуномодулирующими препаратами в комплексной терапии ОРВИ, осложненных пневмонией у детей

Показатели Группы детей	Дети, получавшие интерферон альфа-2b (n=30)	Дети, получавшие умифеновир (n=30)	P
Длительность повышенной температуры, дни	5,4 ±0,49	5,5±0,36	>0,05
Длительность интоксикационного синдрома, дни	6,6±0,59	8,4±0,54	<0,05
Длительность кашля, дни	10,9±0,69	10,97±0,53	>0,05
Длительность катарального синдрома, дни	9,3±0,66	8,93±0,56	>0,05
Сроки наступления улучшения, дни	5,4 ±0,49	5,7±0,35	>0,05
Количество койко-дней, дни	7,2±0,35	6,5±0,31	>0,05

Проявления бронхолегочного синдрома имели тенденцию к угасанию в среднем к 5-6 дню пребывания в стационаре в обеих группах наблюдения.

При оценке контрольного рентгенологического исследования, отмечена положительная динамика во всех случаях, как в основной группе, так и в группе сравнения. При оценке контрольного исследования общего анализа крови выявлено улучшение или нормализация показателей гемограммы у всех исследованных пациентов. При оценке безопасности иммуномодулирующих препаратов отмечена хорошая их переносимость в первой и второй группах наблюдения, существенных отличий в группах сравнения не отмечено. Все зафиксированные у пациентов нежелательные явления (НЯ), которые отмечены у 16,7% детей были представлены в слабой степени выраженности: диарея, боль в животе и тошнота. Серьезных и непредвиденных нежелательных явлений в ходе исследования зарегистрировано не было в обеих группах терапии. Взаимосвязь НЯ с иммуномодулирующими препаратами расценивалась как возможная или сомнительная, но не как определенная.

Заключение

В результате проведенного исследования доказана эффективность и безопасность применения иммуномодулирующих препаратов в комплексной терапии ОРВИ, осложненных пневмонией у детей 2-6 лет. Клиническая эффективность препарата интерферон альфа-2b, суппозитории ректальные обусловлена более быстрым купированием интоксикационного синдрома у пациентов ($p<0,05$). По длительности катарального и бронхолегочного синдромов, срокам наступления улучшения, результатам лабораторно-инструментальных методов обследования, достоверных отличий в основной группе и группе сравнения (с применением препарата умифеновир) не было выявлено ($p>0,05$). По истечении 5-дневного курса иммуномодулирующей терапии, дети основной группы по состоянию здоровья обоснованно нуждались в увеличении продолжительности курса терапии, который был увеличен до 10 дней. При оценке безопасности иммуномодулирующих препаратов отмечена хорошая их переносимость в первой и второй группах наблюдения.

Литература (references)

1. Булгакова В.А. Острые респираторные инфекции у детей: рациональный выбор фармакотерапии // Справочник Педиатра. – 2011. – №8. – С. 28-37. [Bulgakova V.A. *Spravochnik Pediatria*. Handbook of Pediatrician. – 2011. – №8. – P. 28-37. (in Russian)]
2. Захарова И.Н., Торжхоева Л.Б., Заплатников А.Л., Коровина Н.А. и др. Особенности системы интерферона при острых респираторных инфекциях и клинико-иммунологическая эффективность модифицированной интерферонотерапии у детей раннего возраста // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. – Moscow, 2011. – №1. – С. 70-73. [Zaharova I.N., Torzhhoeva L.B., Zaplatnikov A.L., Korovina N.A. i dr. *Effektivnaja farmakoterapija. Pediatrija*. Effective pharmacotherapy. Pediatrics. – 2011. – №1. – P. 70-73. (in Russian)]
3. Малиновская В.В. Возрастные особенности системы интерферона: Дисс. ... докт. биол. наук. – М., 1985. [Malinovskaja V.V. *Vozrastnye osobennosti sistemy interferona. (doctoral dis.)*. Age-related features of the interferon system (Doctoral Thesis). – Moscow, 1985. (in Russian)]
4. Практическая пульмонология детского возраста / Под ред. В.К. Таточенко. – М., 2000. – 268 с. [Prakticheskaja pul'monologija detskogo vozrasta / Pod red. V.K. Tatochenko. Practical childhood pulmonology / Ed. V.K. Tatochenko. – Moscow, 2000. – 268 p. (in Russian)]
5. Селькова Е.П., Грачева И.Ю., Готвянская Т.П. и др. Изучение иммуномодулирующей активности арбидола // Русский медицинский журнал. – 2001. – №16. – С. 728. [Sel'kova E.P., Gracheva I.Ju., Gotvjanskaja T.P. i dr. *Russkij medicinskij zhurnal*. Russian Medical Journal. – 2001. – №16. – P. 728. (in Russian)]
6. Стентон Гланц. Медико-биологическая статистика. / Пер. с англ. – М., Практика, 1998. – 459 с. [Stenton Glanc. *Mediko-biologicheskaja statistika. / Per. s angl.* Biomedical statistics. / Translation from English. – Moscow, Practice, 1998. – 459 p. (in Russian)]
7. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей / под ред. Козлова С.Н., Козлова Р.С. – М., 2017. – 25 п.л. [Sovremennaja antimikrobnaja himioterapija. Rukovodstvo dlja vrachej / Pod red. Kozlova S.N., Kozlova R.S. Modern antimicrobial chemotherapy. A guide for doctors / Ed. Kozlov S.N., Kozlov R. S. – Moscow, 2017. – 25 p.s. (in Russian)]
8. Фатуллаева Г.А., Богданова Т.М. Пневмония - актуальная проблема медицины // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – № 5. – С 55. [Fatullaeva G.A., Bogdanova T.M. *Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik*. International Student Science Bulletin. – 2018. – № 5. – P 55. (in Russian)]
9. Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение в России. 2017: Статистический сборник / Росстат. – М., 2017. – 170 с. [Federal'naja sluzhba gosudarstvennoj statistiki. *Zdravoohranenie v Rossii. 2017: Statisticheskij sbornik / Rosstat*. Federal State Statistics Service. Healthcare in Russia. 2017: Statistical compendium / Rosstat. – Moscow, 2017. – 170 p. (in Russian)]
10. Чеботарева Т.А., Выжлова Е.Н., Захарова И.Н., Заплатников А.Л. Терапия гриппа и острых респираторных инфекций у детей с измененным состоянием здоровья // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2013. – Т.3, №2. – С. 44-48. [Chebotareva T.A., Vyzhlova E.N., Zaharova I.N., Zaplatnikov A.L. *Mezhdunarodnyj zhurnal pediatrii, akusherstva i ginekologii*. International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology. – 2013. – Т.3, №2. – С. 44-48. (in Russian)]

Информация об авторах

Жилина Евгения Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней у детей ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: zhilina.evgenya@yandex.ru

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

Смолянкин Николай Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней у детей ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: smolankin@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.43

3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.15 EDN: MXGYO

ПОКАЗАТЕЛИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОМ КЕТОАЦИДОЗЕ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ© Быков Ю.В.^{1,2}, Батурин В.А.¹, Воробьева А. П.², Вартанян А.А.¹¹ Ставропольский государственный медицинский университет, 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, 310² Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского, 355002, Россия, Ставрополь,

ул. Пономарева, 5

Резюме

Цель. Изучение показателей оксидативного стресса (ОС) на фоне диабетического кетоацидоза (ДКА) у детей и подростков с сахарным диабетом (СД) 1 типа.

Методика. Обследовано 74 ребенка: 50 детей с ДКА (группа исследования) и 24 условно здоровых ребенка (контрольная группа). Группа исследования была разделена на две подгруппы: 1 подгруппа – 27 детей с ДКА на фоне дебюта заболевания и 2 подгруппа – 23 ребенка с ДКА со стажем заболевания. Оценивались маркеры ОС в плазме крови методом иммуноферментного анализа: 8-изопростан (8-ИП), 8-дезоксигуанозин (8-ДГ), малоновый диальдегид (МДА), продукты окисления протеинов (ПОП). Для оценки различия средних величин применялись критерий Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса.

Результаты. Показано увеличение средних показателей 8-ИП – 91,645 [80,17-139,32] Pg/ml и 8-ДГ – 512,41 [413,72-586,08] Pg/ml у пациентов с ДКА, по сравнению с условно здоровыми детьми: 78,495 [66,68-92,03] Pg/ml и 404,1 [285,5-455,25] Pg/ml соответственно. Средние значения МДА и ПОП не отличались от показателей условной нормы. Выявлено максимальное увеличение показателей 8-ИП и 8-ДГ у детей с ДКА со стажем заболевания, по сравнению с пациентами с ДКА на фоне дебюта заболевания.

Заключение. Обнаружены признаки ОС на фоне ДКА у детей и подростков с СД 1 типа. Проявления ОС при ДКА нарастают по ходу течения заболевания. Своевременная диагностика ОС при данной патологии может улучшить терапевтические результаты при ДКА, за счет дополнительного назначения антиоксидантов.

Ключевые слова: диабетический кетоацидоз, оксидативный стресс, дети и подростки

MARKERS OF OXIDATIVE STRESS IN DIABETIC KETOACIDOSIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTSBykov Yu.V.^{1,2}, Baturin V.A.¹, Vorobieva A.P.², Vartanyan A.A.¹¹ Stavropol State Medical University, 310, Mira St., 355017, Stavropol, Russia² City Children's Clinical Hospital named after G.K. Filippovskogo, 5, Ponomareva St., 355002, Stavropol, Russia*Abstract*

Objective. To study the markers of oxidative stress (OS) in the setting of diabetic ketoacidosis (DKA) in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (DM).

Method. A total of 74 children took part in the study: 50 children with DKA (study group) and 24 apparently healthy children (control group). The study group was split into two subgroups: subgroup 1 – 27 children with DKA in the setting of new-onset DM, and subgroup 2 – 23 children with DKA in the setting of chronic DM. The following OS markers were measured in plasma using ELISA: 8-isoprostane (8-IP), 8-deoxyguanosine (8-DG), malondialdehyde (MDA) and protein oxidation products (POP). To assess differences between the mean values, the Mann-Whitney test and the Kruskal-Wallis test were used.

Results. In patients with DKA, the mean values were higher for 8-IP at 91.645 [80.17-139.32] Pg/ml and 8-DG at 512.41 [413.72-586.08] Pg/ml, compared with 78.495 [66.68-92.03] Pg/ml and 404.1 [285.5-

455.25] Pg/ml respectively in apparently healthy children. The mean values of MDA and POP did not differ from the apparent normal values. The highest increases in values were seen for 8-IP and 8-DG in children with DKA in the setting of chronic disease, compared with patients with DKA in the setting of new-onset disease.

Conclusion. Signs of OS in the setting of DKA were discovered in children and adolescents with type 1 DM. The manifestations of OS in DKA grow more pronounced with time. Timely diagnosis of OS in patients with this pathology may improve therapeutic outcomes in DKA by prompting the prescription of antioxidants as an add-on treatment.

Keywords: diabetic ketoacidosis, oxidative stress, children and adolescents

Введение

Сахарный диабет (СД) 1 типа одна из распространённых эндокринопатий в детском и подростковом возрасте [3]. Диабетический кетоацидоз (ДКА) является наиболее частым и тяжелым осложнением СД 1 типа, с высоким процентом госпитализаций и смертностью [1]. Показано, что гиперкетонемия и неконтролируемая гипергликемия на фоне ДКА может запускать процессы оксидативного стресса (ОС), который утяжеляет течение ДКА [8]. Диагностика ОС при различных патологических состояниях является актуальным направлением современной медицины, в том числе и при СД, однако исследования в педиатрической практике по этому направлению, являются ограниченными [4]. В настоящее время известно более 20 активных маркеров ОС, среди которых наиболее известными является малоновый диальдегид (МДА), один из основных продуктов перекисного окисления липида (ПОЛ) [5]. Другими маркерами ПОЛ на фоне ОС служат изопростаны - группа простагландиноподобных соединений, активных продуктов арахидоновой кислоты, среди которых, одним из значимых является 8-изопростан (8-ИП) [9]. Другим полезным биомаркером ОС рассматривается 8-дезоксигуанозин (8-ДГ), наиболее распространенный окислительный продукт клеточной ДНК [11]. Продукты окисления протеинов (ПОП) – еще один из распространенных маркеров ОС, активно использующийся при диагностике данного патологического состояния [10]. Учитывая ограниченное количество работ в области диагностики маркеров ОС при СД 1 типа в детском возрасте, а также практически полное отсутствие исследований по оценке ОС при ДКА, нам представилось интересным провести анализ некоторых маркеров ОС у данного контингента пациентов.

Цель исследования – изучить показатели ОС на фоне ДКА у детей и подростков с СД 1 типа.

Методика

В открытое контролируемое исследование было включено 74 ребенка (38 мальчиков и 36 девочек, средний возраст $10,06 \pm 0,38$ лет), из них 50 детей составили пациенты с СД 1 типа (группа исследования) и 24 условно здоровых детей (группа контроля). Из группы исследования и контрольной группы исключались дети имеющие любую сопутствующую острую или хроническую (в стадии обострения) патологию. Группу исследования составили 26 мальчиков и 24 девочки (средний возраст – $10,89 \pm 0,74$ лет), группу контроля – 12 мальчиков и 12 девочек (средний возраст – $10,69 \pm 0,9$ лет). Группа исследования была разделена на 2 подгруппы: 1 подгруппа – 27 детей (54%), куда были включены 13 мальчиков и 14 девочек (средний возраст $10,77 \pm 0,49$ лет) с ДКА на фоне дебюта СД 1 типа (впервые выявленная форма) и 2 подгруппа: 23 ребёнка (46%), куда вошли 13 мальчиков и 10 девочек (средний возраст $10,97 \pm 0,65$ лет) с ДКА со стажем заболевания. Общая длительность заболевания СД 1 типа у детей из 2 подгруппы составила $5,04 \pm 0,69$ лет. Таким образом, по возрастно-половым характеристикам и отсутствию хронических заболеваний, группа исследования и контрольная группа – были однородны.

На момент исследования, все пациенты с СД 1 типа, были экстренно госпитализированы в палаты реанимации и интенсивной терапии детской городской больницы, с проявлениями ДКА. Клиническая симптоматика включала в себя: тахипноэ, сухость кожных покровов, тошноту и рвоту, боли в животе, запах ацетона изо рта, нарушение уровня сознания до оглушения. Средний уровень гипергликемии составил $15,8 \pm 0,87$ ммоль/л, уровень кетоновых тел в моче – $14,2 \pm 1,02$

ммоль/л. При поступлении все дети получали лечение, направленное на купирование ДКА: инфузионная терапия (0,9% NaCl, 10% глюкоза) из расчета суточной физиологической потребности +20-50 мл/кг/сут исходя из степени дегидратации; 4% KCl в/в капельно в рамках инфузионной терапии, в дозе 3-6 мэкв/кг/сут; инсулины короткого действия (Актрапид) – 1 ЕД/кг/сут в/через инфузomat, энтеросгель 15 г × 4 раза в сутки, щелочное питье, щелочные клизмы. Все дети из группы исследования были проконсультированы эндокринологом, педиатром, неврологом и окулистом. В контрольную группу были включены дети, которые были госпитализированы в хирургическое отделение, по поводу планового грыжесечения (условно здоровые дети).

Пробы венозной крови на концентрацию маркеров ОС брали всем детям непосредственно при поступлении в стационар. Детям из группы исследования (пациенты с СД 1 типа) забор крови проводился в круглосуточном режиме, пациентам из контрольной группы – в утренние часы, в день планового поступления в стационар. Оценку биомаркеров ОС проводили анализом показателей уровней в плазме крови: 8-ДГ (Pg/ml); 8-ИП (Pg/ml); МДА (Ng/ml) и ПОП (Ng/ml). Анализ показателей проводился при помощи иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реагентов компании Cloud - Clone Corp. USA. 8-ИП отдельно определяли ИФА тест-системой компании BLUEGENE Biotech, China. Исследования проводились на базе лаборатории ООО «Центра клинической фармакологии и фармакотерапии» (научный руководитель проф. Батурин В.А). При определении концентрации маркеров в плазме крови применялись общепринятые методы, которые были основаны на конкурентном ИФА с моноклональными антителами, специфичными к определяемым антигенам [6]. За показатели «условной нормы» принимались средние показатели маркеров ОС у детей из контрольной группы (условно здоровые дети).

Родители или официальные представители детей оформляли добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Соответствие международному исследованию (в том числе Хельсинкской декларации в редакции 2013 г.) и российскому законодательству о правовых и этических принципах проведения научных исследований с участием человека, было подтверждено решением локального этического комитета Ставропольского Государственного медицинского Университета (протокол № 100 от 17.06.2021). Исследование выполнялось по международным правилам работы с биоматериалом людей.

Обработка данных проводилась с использованием статистического программного пакета STATISTICA (StatSoftInc., США) 10.0. С помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова оценивали нормальность распределения. В зависимости от распределения, средние данные представлены в виде среднего арифметического и ошибки средней ($M \pm m$) или в виде медианы и межквартильного размаха (Me 25-75%). Для оценки различия средних величин двух несвязанных выборок применяли критерий Манна-Уитни. Для оценки средних величин трех выборок использовался критерий Краскела-Уоллиса. Уровень статистической значимости (p -value) был принят за $p < 0,05$.

Результаты исследования

Выявлено достоверное увеличение некоторых показателей ОС у пациентов с СД 1 типа, при сравнении с условно здоровыми детьми (табл. 1).

Таблица 1. Показатели ОС у пациентов с ДКА и условно здоровых детей

Группы детей	8-дезоксигуанозин (Pg/ml)	8-изопрастан (Pg/ml)	Малоновый диальдегид (Ng/ml)	Продукты окисления протеинов (Ng/ml)
Группа исследования (n=50)	512,41 [413,72-586,08] ^A	91,645 [80,17-139,32] ^B	692,33 [640,21-719,34]	194578 [186137-199934]
Контрольная группа (n=24)	404,1 [285,5-455,25]	78,495 [66,68-92,03]	699,45 [664,4-721,15]	191075 [184485-194445]

Примечание: достоверные различия по критерию Манна-Уитни между двумя группами исследования: А – $p=0,04$ (8-ДГ); Б – $p=0,0003$ (8-ИП)

Например, средние значения 8-ДГ и 8-ИП были значительно выше у детей на фоне ДКА, по отношению к значениям «условной нормы» у детей из контрольной группы. Интересно, но средние показатели МДА и ПОП у пациентов, из группы исследования, практически не отличались от значений этих же маркеров ОС у условно здоровых детей. Таким образом, зафиксировано повышение 2-х из 4-х исследуемых показателей ОС у детей с СД 1 типа на фоне ДКА.

После разделения пациентов с ДКА, на две подгруппы, в зависимости от длительности течения СД 1 типа, также были обнаружены различия в средних показателях некоторых маркеров ОС, по сравнению с детьми из контрольной группы (табл. 2). Так, максимальные средние показатели 8-ДГ, были зафиксированы именно в 2 подгруппе пациентов с ДКА (дети со стажем заболевания). У детей с ДКА с впервые выявленной формой данного заболевания, средние значения 8-ДГ имели уже меньшие значения, но все равно, достоверно большие, по сравнению со значениями этого маркера ОС у условно здоровых детей.

Таблица 2. Показатели ОС у пациентов с ДКА в зависимости от длительности заболевания СД 1 типа и у условно здоровых детей

Группы детей	8-дезоксигуанозин (Pg/ml)	8-изопрантан (Pg/ml)	Малоновый диальдегид (Ng/ml)	Продукты окисления протеинов (Ng/ml)
Дети с дебютом СД 1 типа (1, подгруппа; n=27)	440,6 [387,2-563,7] ^А	87,12 [80,67-99,07] ^Б	685,1 [625,25-717,35]	192456 [184300-201495]
Дети со стажем заболевания СД 1 типа (2 подгруппа; n=23)	486,14 [420,4-597,3]	92,56 [85,41-146,8]	693,23 [645,1-725,34]	197571 [188154-199756]
Контрольная группа (n=24)	404,1 [285,5-455,25]	78,495 [66,68-92,03]	699,45 [664,4-721,15]	191075 [184485-194445]

Примечание: суммарные достоверные различия по критерию Краскела-Уоллиса между 1 и 2 подгруппами и контрольной группой: А – $p=0,0000$ (8-ДГ); Б – $p = 0,004$ (8-ИП)

Сходная картина наблюдалась и для средних показателей 8-ИП: максимальные значения у детей с ДКА со стажем заболевания СД 1 типа (2 подгруппа); уменьшение значений у детей с ДКА при дебюте заболевания (1 подгруппа) и минимальные показатели у детей из контрольной группы. Интересно, но средние значения МДА и ПОП даже имели незначительное снижение, особенно у детей с ДКА на фоне впервые выявленной формы СД 1 типа, но достоверно показатели маркеров ОС не отличались от значений МДА и ПОП у детей из контрольной группы (таблица 2). Следовательно, у детей с СД 1 типа было зафиксировано достоверное увеличение только двух из четырех исследуемых маркеров: причем максимальные значения 8-ДГ и 8-ИП были выявлены именно у пациентов с ДКА со стажем заболевания.

Обсуждение результатов исследования

Зафиксированные нами результаты исследования, могут интерпретироваться в пользу выраженных проявлений ОС на фоне ДКА у детей и подростков с СД 1 типа. Учитывая практически полное отсутствие работ по оценке ОС при ДКА в педиатрической практике, полученные данные при СД 1 типа, по-видимому, отмечены нами впервые. Некоторыми авторами приводятся данные о повышении 8-ИП у детей с СД 1 типа, однако повышение этого маркера ОС, отмечено ими при терапевтической ремиссии этого заболевания [9]. Оценка 8-ДГ у детей и подростков при СД 1 типа, не проводилась вовсе, а лишь оценивалась динамика 8-ДГ у взрослых с СД 2 типа, где было отмечено повышение этого маркера [11]. МДА попадал в поле зрения исследования у детей с СД 1 типа, с демонстрацией данного маркера по ходу течения заболевания, но без фокусировки на периоды ДКА [5]. Оценка ПОП у детей и подростков с СД 1 типа

прицельно не проводилась, но приводятся данные о повышенных значениях ПОП при СД 2 типа во взрослой популяции [10].

Важно отметить, что нами диагностировано повышение именно 2-х из 4-х маркеров ОС, а именно 8-ИП (активного продукта арахидоновой кислоты) и 8-ДГ (окислительного продукта клеточной ДНК). Повышение 8-ИП может быть обусловлено нарушением синтеза арахидоновой кислоты, которое было отмечено при СД, протекавшим с эпизодами неконтролируемой гипергликемии (ДКА) [7]. Высокие значения 8-ДГ можно объяснить нарушением восстановления ДНК из-за изменений генетической информации, а также связанных с ними мутагенеза и клеточного апоптоза, которые часто отмечаются на фоне СД [12]. Таким образом, увеличение исследуемых нами показателей 8-ИП и 8-ДГ, подтверждают наличие ОС на фоне ДКА при СД 1 типа у детей и подростков. Отсутствие повышения значений МДА и ПОП при данной патологии, может быть обусловлено наличием или отсутствием дополнительных и специфических факторов (например, тяжесть и длительность течения ДКА, количество декомпенсаций заболевания в анамнезе, наследственная отягощенность и др.), оценка и анализ которых может служить целью в последующих клинических исследованиях. Для более полной диагностической картины, необходимо в будущем расширить арсенал маркеров ОС для оценки выраженности данного патологического состояния в рамках ДКА у детей и подростков.

Немаловажным является тот факт, что обнаруженные нами результаты, показывают на значительное утяжеление проявлений ОС по ходу хронификации СД 1 типа, которое было отмечено и другими авторами, прицельно исследовавших данный вопрос [4]. В нашем же случае, на это указывают более выраженные проявления ОС у детей с ДКА на фоне длительного течения СД 1 типа, по сравнению с пациентами, у которых ДКА был диагностирован в рамках впервые выявленной формы данного заболевания (дебют СД 1 типа).

Можно заключить, что полученные данные в целом подтверждают наличие ОС у детей и подростков с СД 1 типа, который может не только утяжелять течение данного заболевания и его осложнений, но и являться одним из патофизиологических механизмов развития этой эндокринопатии [2]. Изученные показатели ОС (особенно, 8-ИП и 8-ДГ) могут являться полезными и чувствительными биомаркерами для диагностики данного патологического состояния в рамках течения СД 1 типа в педиатрической практике, в том числе и на фоне ДКА. Оценка маркеров ОС при ДКА позволит вовремя диагностировать проявления ОС, что позволит улучшить качество оказания неотложной помощи при этом остром осложнении СД 1 типа.

Заключение

У детей и подростков с СД 1 имеются признаки ОС на фоне ДКА. Не исключено, что проявления ОС могут утяжелять течение ДКА. Своевременная диагностика ОС при ДКА может иметь важное практическое значение в области детской эндокринологии. Следует рекомендовать определение 8-ИП и 8 ДГ у детей с данной патологией с целью выявления проявлений ОС. Повышение этих маркеров ОС, может служить основанием для назначения антиоксидантной терапии, что может ускорить терапевтический ответ при медикаментозном купировании данного патологического состояния. Выводы данного исследования имеют предварительный характер. Выполненная работа имела определенные ограничения: открытый дизайн исследования и отсутствия методик рандомизации. Необходимы дальнейшие исследования в данной области с применением более строгих критериев доказательной медицины.

Литература (references)

1. Быков Ю.В. Диабетический кетоацидоз у детей и подростков: от патофизиологии до профилактики // Забайкальский медицинский вестник. – 2021. – №2. – С. 85-95. [Bykov Yu.V. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik*. Zabaikalsky Medical Bulletin. – 2021. – N2. – P. 85-95. (in Russian)]
2. Быков Ю.В., Батурич В.А. Роль оксидативного стресса в патофизиологии сахарного диабета 1-го типа // Патогенез. – 2022. – № 4. – С. 35-39. [Bykov Yu.V., Baturin V.A. *Patogenez*. Pathogenesis. – 2022. – N4. – P. 35-39. (in Russian)]

3. Демяненко А.Н., Агеев А.В., Безрученкова А.В., Иголкина М.В. Впервые выявленный сахарный диабет 1 типа у детей и подростков в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации, вызванной дельта-штаммом COVID-19 // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – №1. – С. 61-67. [Demyanenko A.N., Ageev A.V., Bezruchenkova A.V., Igolkina M.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2022. – N1. – P. 61-67. (in Russian)]
4. Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I. Oxidative Stress: Pathogenetic Role in Diabetes Mellitus and Its Complications and Therapeutic Approaches to Correction // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2021. – V.171, N2. – P. 179-189.
5. Erciyas F., Taneli F., Arslan B., Uslu Y. Glycemic control, oxidative stress, and lipid profile in children with type 1 diabetes mellitus // Archives of Medical Research. – 2004. – V.35, N21. – P. 34-40.
6. Kueakhai P., Chaithirayanon K., Chaiwichien A., Samrit T., Osotprasit S., Suksomboon P., Jaikua W., Sobhon P., Changklungmoa N. Monoclonal antibody against *Fasciola gigantica* glutathione peroxidase and their immunodiagnosis potential for fasciolosis // Veterinary Parasitology. – 2019. – N276. – P.108979.
7. Metz S.A. Altered arachidonic acid synthesis and lipid peroxidation in diabetes mellitus: Possible roles in leukocyte dysfunction and other cellular defects // Med Hypotheses. – 1983. – V.12, N4. P. 341-57.
8. Otal Y., Kahraman F.A., Haydar F.G., Erel O. Dynamic thiol/disulfide homeostasis as oxidative stress marker in diabetic ketoacidosis // Turkish Journal of Medical Sciences. – 2021. – V.51, N2. – P.743-748.
9. Răchișan A.L., Hrușcă A., Căinap S., Pop T.L., Andreica M., Miu N., Samașca G. The activity of 8-isoprostaglandin F2alpha as an oxidative stress marker in vivo in paediatric patients with type 1 diabetes mellitus and associated autoimmunities // Clinical Laboratory. – 2014. – V. 60, N.2. – P. 253-259.
10. Taylor E.L., Armstrong K.R., Perrett D., Hattersley A.T., Winyard P.G. Optimisation of an Advanced Oxidation Protein Products Assay: Its Application to Studies of Oxidative Stress in Diabetes Mellitus // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2015. – N2015. – P. 496271.
11. Thomas M.C., Woodward M., Li Q., Pickering R., Tikellis C., Poulter N., Cooper M.E., Marre M., Zoungas S., Chalmers J., ADVANCE Collaborative Group. Relationship Between Plasma 8-OH-Deoxyguanosine and Cardiovascular Disease and Survival in Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the ADVANCE Trial // Journal of the American Heart Association. – 2018. – V.7, N13. – P. e008226.
12. Urbaniak S.K., Boguszewska K., Szewczuk M., Kaźmierczak-Barańska J., Karwowski B.T. 8-Oxo-7,8-Dihydro-2'-Deoxyguanosine (8-oxodG) and 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine (8-OHdG) as a Potential Biomarker for Gestational Diabetes Mellitus (GDM) Development // Molecules. – 2020. – V.25, N1. – P. 202.

Информация об авторах

Быков Юрий Витальевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии с курсом ДПО Ставропольского государственного медицинского университета. E-mail: yubykov@gmail.com

Батурин Владимир Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии с курсом ДПО Ставропольского государственного медицинского университета. E-mail: prof.baturin@gmail.com

Воробьева Анна Павловна – врач анестезиолог-реаниматолог Ставропольской детской городской клинической больницы им. Г.К. Филиппского. E-mail: a.v.955@yandex.ru

Вартанян Альберт Ашотович – врач-ординатор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом бактериологии Ставропольского государственного медицинского университета. E-mail: albert.vartanyan.1998@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 618.19

3.1.9 Хирургия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.16 EDN: NXISBQ

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОДИФИЦИРОВАННОГО ТРОХСЛОЙНОГО ШВА ПРИ АУГМЕНТАЦИОННОЙ МАММОПЛАСТИКЕ

© Саидов М.С.

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

Цель. Оптимизировать методику инфрамаммарного шва у пациенток в ходе выполнения им аугментационной маммопластики.

Методика. В исследование вошла 171 пациентка, обратившаяся в отделение восстановительной хирургии Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии в период с 2005 до 2022 года. Возраст пациенток лежал в пределах от 19 до 45 лет, средний возраст пациенток составил $28,5 \pm 3,1$ года. Врождённый дефицит железистой ткани отмечался в 96 (56,1%) случаях, в 75 (43,9%) случаях недостаток возникал после родов и кормления грудью.

Результаты. Все пациентки были разделены на две клинические группы. В первую группу вошли 82 пациентки, которым накладывался стандартный внутрикожный шов Холстеда. Во вторую клиническую группу вошли 89 пациенток, которым накладывался трёхслойных шов, модернизированный специалистами Центра. Возрастные и другие характеристики женщин были сравнимы в обеих клинических группах. Что касается отдалённых осложнений, то они оценивались в сроки до одного года и выше. В ходе опроса в I клинической группе 32 пациентки назвали косметический результат в области шва хорошим, 27 женщин назвали их удовлетворительными, а 23 – неудовлетворительными. В то же время во II клинической группе хорошими результаты заживления рубца назвали 46 пациенток, 31 пациентка – удовлетворительными, и лишь 12 пациенток отнесли их к неудовлетворительным.

Заключение. Таким образом, методика наложения трёхслойного шва позволяет значительно улучшить косметические результаты в области внедрения имплантата, что в свою очередь улучшает психологическое состояние пациенток в послеоперационном периоде. Хотя в современных клинических исследованиях наложение шва при аугментационной маммопластике считается незначительным моментом, полученные данные показывают, что это далеко не так.

Ключевые слова: аугментационная маммопластика, увеличение груди, трёхслойных шов, пластическая хирургия, силиконовые имплантаты

USING A MODIFIED TROCHLAYER SUTURE IN AUGMENTATION MAMMOPLASTY

Saidov M.S.

*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. To optimize the technique of inframammary suture in patients during their augmentation mammoplasty.

Material and methods. The study included 171 patients who applied to the Department of reconstructive Surgery of the Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery in the period from 2005 to 2022. The age of the patients ranged from 19 to 45 years, the average age of the patients was 28.5 ± 3.1 years. Congenital glandular tissue deficiency was observed in 96 (56.1%) cases, in 75 (43.9%) cases, the deficiency occurred after childbirth and lactation.

Results. All patients were divided into two clinical groups. The first group included 82 patients who received a standard intradermal Halsted suture. The second clinical group included 89 patients who had a

three-layer suture, upgraded by specialists of the Center. The age and other characteristics of the women were comparable in both clinical groups. As for long-term complications, they were estimated in terms of up to one year and above. During the survey in clinical group I, 32 patients called the cosmetic result in the suture area good, 27 women called them satisfactory, and 23 – unsatisfactory. At the same time, 46 patients in the II clinical group called the results of scar healing good, 31 patients – satisfactory, and only 12 patients classified them as unsatisfactory.

Conclusion. Thus, the technique of applying a three-layer suture can significantly improve the cosmetic results in the area of implant insertion, which in turn improves the psychological state of patients in the postoperative period. Although current clinical research considers suturing in augmentation mammoplasty to be of minor importance, the findings show that this is far from the case.

Keywords: augmentation mammoplasty, breast augmentation, three-layer suture, plastic surgery, silicone implants

Введение

Аугментационная маммопластика является одной из самых популярных пластических операций в хирургии. Более 50% женщин, опрашиваемых в США, заявили, что недовольны размером своей молочной железы, более 70% – формой и другими характеристиками данной анатомической области [10, 14]. Современная реконструктивно-пластическая хирургия прошла огромное расстояние, от применения трупного материала до разработки высокотехнологичных гипоаллергенных силиконовых имплантатов для увеличения молочных желез [6, 13]. К сожалению, несмотря на весь пройденный путь совершенствования, до настоящего времени остаётся ряд проблем, связанных с местом внедрения имплантата, а также развития послеоперационного рубца в месте разреза [2, 15].

Трансалеолярный доступ (разрез в области соска) является довольно эффективным и косметически оправданным видом доступа для внедрения силиконового имплантата. Однако ограниченность пространства, а также малая широка действия для хирурга значительно уменьшает поле его применения в пластической хирургии молочных желез [8, 12]. Инфрамаммарный доступ является самым популярным методом внедрения силиконовых имплантатов [1, 7]. Под молочными железами разрез практически незаметен, а возможность проведения разреза до 10 см обеспечивает полный доступ к мышцам и всем необходимым структурам [11, 16]. Хотя протяжённость разреза, как правило, не превышает при выполнении аугментационной маммопластике 4 см, в 40% случаев, ввиду гистологических и иммунных особенностей у некоторых пациенток, на месте разреза остаётся грубый послеоперационный рубец [3, 5]. И пусть большинство женщин не предадут ему большого значения (ведь он скрыт под молочной железой), в некоторых случаях такое развитие событий может негативно влиять на психологическое состояние пациенток [16]. В связи с этим актуальным является разработка новых методов соединения тканей, для снижения вероятности развития грубых рубцов у пациенток, после проведения аугментационной маммопластики.

Цель исследования – оптимизировать методику инфрамаммарного шва у пациенток в ходе выполнения им аугментационной маммопластики.

Методика

В исследование вошла 171 пациентка, обратившаяся в отделение восстановительной хирургии Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии в период с 2005 до 2022 года. Возраст пациенток лежал в пределах от 19 до 45 лет, средний возраст пациенток составил $28,5 \pm 3,1$ года. Врождённый дефицит железистой ткани отмечался в 96 (56,1%) случаях, в 75 (43,9%) случаях недостаток возникал после родов и кормления грудью.

В 4 (2,3%) случаях выполнялось повторное внедрение имплантатов, с заменой старых эндопротезов на новые. В 3 (1,8%) случаях в анамнезе отмечалось неудачное введение полиакрилового геля. Это потребовало выполнения предварительного удаления инородного тела, с заменой на силиконовый имплантат. Удаление фиброаденом малых размеров в анамнезе

отмечалось у 7 (4,1%) пациенток. Наблюдение за пациентками проводилось в сроки до одного года. Анализировались наличие осложнений, эстетический и функциональный результаты, а также выраженность болевого синдрома. Среди дополнительных методов исследования применялись ультразвуковое исследование, КТ и МРТ при необходимости.

От всех пациентов было получено письменное согласие на участие в исследовании. Публикация статьи была одобрена Ученым советом РНЦССХ. Полученные данные обработаны с помощью статистической программы Statistica 6.0. Нормальность распределения определялась критериями: Колмогорова-Смирнова/Лиллифорса и Шапиро-Уилка. Полученные данные описывались в виде медианы с указанием 25-75 квартилей (Me[25q-75q]). Статистические различия в группах оценивались с помощью критериев Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования

Все пациентки были разделены на две клинические группы. В первую группу вошли 82 пациентки, которым накладывался стандартный внутрикожный шов Холстеда. Во вторую клиническую группу вошли 89 пациенток, которым накладывался трёхслойный шов, модернизированный специалистами Центра. Возрастные и другие характеристики женщин были сравнимы в обеих клинических группах.

В ближайшие сроки после выполнения вмешательства значительные осложнения не были отмечены ни в одной из клинических групп. Однако в трёх случаях в первой клинической группе отмечалась излишняя отёчность и болезненность в области наложения шва. Впоследствии оказалось, что это явление связано с трудностями выхода жидкости через герметичный шов. После распускания некоторых его элементов, клинические проявления исчезли, состояние пациенток нормализовалось. Швы в обеих клинических группах снимались в подавляющем большинстве случаев на 12 сутки после операции, дренажные трубки изымались в период с 4 по 7 сутки, в зависимости от степени выработки жидкости. Средний период госпитализации в первой клинической группе составил $7,4 \pm 2,5$ суток, во второй $7,8 \pm 2,2$ суток.

Ультразвуковое исследование проводилось перед выпиской. Скопление жидкости вокруг имплантата было отмечено у 19 пациентов в первой клинической группе и у 5 во второй. Таким образом касательно реакции тканей на шовный материал и другие факторы, отмечалось явное превалирование патологии в первой клинической группе, как в процентном, так и в числовом выражении.

Что касается отдалённых осложнений, то они оценивались в сроки до одного года и выше. В ходе опроса в I клинической группе 32 пациентки назвали косметический результат в области шва хорошим, 27 женщин назвали их удовлетворительными, а 23 – неудовлетворительными. В то же время во II клинической группе хорошими результаты заживления рубца назвали 46 пациенток, 31 пациентка – удовлетворительными, и лишь 12 пациенток отнесли их к неудовлетворительным. В то же время, данные дополнительных методов исследования показали одинаковый уровень развития рубцовой ткани в области имплантата и разреза в обеих клинических группах.

Обсуждение результатов исследования

Можно говорить, что наши данные согласуются основными источниками литературы, имеющимися на данный момент [4, 11]. Несмотря на совершенствование методов размещения силиконовых имплантатов, относительно мало внимания уделяется именно совершенствованию послеоперационного шва в области внедрения [3, 7, 14]. Между тем, инфрамаммарный доступ к ложу продолжает оставаться самым популярным ввиду удобства, в то время как миниинвазивные доступы используются лишь в 3-12% случаев [11, 13].

Приведённые в статье результаты анализа отдалённых показателей у пациенток с использованием двух методик наложения швов на кожу, показывают преимущество авторской методики. При её использовании послеоперационный рубец менее заметен, а натяжение и другие неблагоприятные явления, связанные с ним, практически не встречаются [9].

В будущем разработка более совершенных разновидностей шовного материала, обладающих гипоаллергенными свойствами, а также оказывающие минимальное травматическое воздействие на ткани возможно позволит достичь идеальных результатов. Однако на сегодняшний день именно совершенствование техники наложения шва и сопутствующие ему манипуляции требуют первостепенного совершенствования и выполнения клинических исследований. Именно достижению этой цели и посвящено данное клиническое исследование.

Заключение

Таким образом, методика наложения трёхслойного шва позволяет значительно улучшить косметические результаты в области внедрения имплантата, что в свою очередь улучшает психологическое состояние пациенток в послеоперационном периоде. Хотя в современных клинических исследованиях наложение шва при аугментационной маммопластике считается незначительным моментом, полученные данные показывают, что это далеко не так. Дальнейшее совершенствование наложения шва поможет расширить показания к использованию удобного в практическом плане инфрамаммарного доступа, а также улучшить косметические результаты хирургических вмешательств.

Литература (References)

1. Жуков М.И., Стефкивская О.В. Хирургическая коррекция вторичного птоза молочных желез «SNOOPYBREAST» // Университетская клиника. – 2021. – №4 (41). – С. 138-140. [Zhukov M.I., Stefkivskaya O.V. *Universitetskaya klinika. University Clinic.* – 2021. – N 4 (41). – P. 138-140. (in Russian)]
2. Кораблева Н.П., Романенков Н.С., Цехмистро Я.В., Некрасов А.А., Григорян А.Г. Влияние анатомического расположения имплантатов молочных желез на результаты аугментационной маммопластики (метаанализ) // Пластическая хирургия и эстетическая медицина. – 2021. – №3. – С. 85-91. [Korableva N.P., Romanenkov N.S., Tsekhmistro YA.V., Nekrasov A.A., Grigoryan A.G. *Plasticheskaya khirurgiya i esteticheskaya meditsina.* Plastic surgery and aesthetic medicine. – 2021. – N3. – P. 85-91. (in Russian)]
3. Саидов М.С. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике осложнений имплантации грудных силиконовых имплантатов // Вестник СурГУ. Медицина. – 2022. – № 3 (53). – С. 51-54. DOI 10.34822/2304-9448-2022-3-51-54. [Saidov M.S. *Vestnik SurGU. Meditsina. Vestnik SurGU. The medicine.* – 2022. – N 3 (53). – P. 51-54. DOI 10.34822/2304-9448-2022-3-51-54. (in Russian)]
4. Саидов М.С., Ходжамуродова Д.А., Ходжамуратов Г.М., Гулин А.В., Исмоилов М.М., Шаймонов А.Х. Лифтинг молочных желез как способ визуального увеличения объема груди // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2017. – Т. 22, № 6-2. – С. 1645-1649. [Saidov M.S., Khodzhamurodova D.A., Khodzhamuradov G.M., Gulin A.V., Ismoilov M.M., Shaymonov A.KH. *Vestnik Tambovskogo universiteta. Seriya: Yestestvennyye i tekhnicheskkiye nauki.* Bulletin of the Tambov University. Series: Natural and technical sciences. – 2017. – V.22, N 6-2. – P. 1645-1649. DOI: 10.20310/1810-0198-2017-22-6-1645-1649. (in Russian)]
5. Сальвассер Е.И., Добряков Б.Б., Зотов В.А. Хирургическое планирование и контроль результатов эстетической маммопластики с учетом коррекции асимметрии молочных желез на основе 3d оценки их формы методом компьютерной оптической топографии // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2021. – №2. – С. 62-66. [Sal'vasser Ye.I., Dobryakov B.B., Zotov V.A. *Nauchnoye obozreniye. Meditsinskiye nauki.* Scientific review. Medical Sciences. – 2021. – N2. – P. 62-66. (in Russian)]
6. Сальвассер Е.И. Выбор грудных имплантатов при первичной аугментационной маммопластике у пациентов с аномалией развития грудной клетки // Медицина. Психология. – 2021. – №4. – С. 48-49. [Sal'vasser Ye.I. *Meditsina. Psikhologiya.* Medicine. Psychology. – 2021. – N4. – P. 48-49. (in Russian)]
7. Сергеев И.В., Файзуллин Т.Р., Ларионов Д.П. Осложнения аугментационной маммопластики // Вестник Авиценны. – 2020. – Т. 22, №4. – С. 629-634. [Sergeyev I.V., Fayzullin T.R., Larionov D.P. *Vestnik Avitsenny.* Bulletin of Avicenna. – 2020. – V.22, N4. – P. 629-634. (in Russian)]
8. Файзуллин Т.Р. Влияние фазы менструального цикла на результат аугментационной маммопластики // Вестник Авиценны. – 2021. – Т.23, №2. – С. 208-215. [Fayzullin T.R. *Vestnik Avitsenny.* Bulletin of Avicenna. – 2021. – V.23, N2. – P. 208-215. (in Russian)]

9. Ходжамуродова Дж.А., Саидов М.С., Ходжамурадов Г.М. Применение силиконовых имплантатов в пластической хирургии молочных желёз (обзор литературы) // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова (Рязань). – 2018. – Т. 26, №1. – С.133-149. [Khodzhamurodova Dzh.A., Saidov M.S., Khodzhamuradov G.M. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I.P. Pavlova (Ryazan')*. Russian Medical and Biological Bulletin named after Academician I.P. Pavlova (Ryazan). – 2018. – V. 26, N 1. – P.133-149. (in Russian)]
10. Храмова Н.И., Плаксин С.А., Заякин Ю.Ю. и др. Взаимосвязь аугментационной маммопластики с особенностями самовосприятия и уровнем качества жизни // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, №2. – С. 29-36. [Khramtsova N.I., Plaksin S.A., Zayakin YU.YU. i dr. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*. Perm Medical Journal. – 2022. – V. 39, N 2. – P. 29-36. (in Russian)]
11. Khramtsova N.I., Plaksin S.A., Zayakin Y.Y. et al. Relationship of augmentation mammoplasty with peculiarities of self-perception and quality of life level // *Perm Medical Journal*. – 2022. – V.39, N2. – P. 29-36.
12. Menezes N.B., Secanho M.S., Carvalho L.B., Moragas W.R., Palhares A.A. Primary augmentation mammoplasty in a plastic surgery residency service // *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica*. – 2022. – V.36. – P. 417-423.
13. Mu D., Lin Y. A Simple Preoperative Marking of Implant Augmentation Mammoplasty: The Semicircle Method // *Aesthetic plastic surgery*. – 2022. – N1. – С. 1-6.
14. Ouyang Y., Du X., Ma X., Fu A. Prevention and management of double-bubble deformity in augmentation mammoplasty // *Aesthetic Plastic Surgery*. – 2022. – V.46, N1. – P. 85-86.
15. Yang E.J., Lee S.S., Choi B.K., Hong S.R., Kim Y.S. Bilateral periareolar hyperpigmentation after augmentation mammoplasty: a case report and literature review // *Archives of Aesthetic Plastic Surgery*. – 2022. – V.28, N2. – P. 79-83.
16. Zhang X., Mu D., Lin Y., Wang C., Xu B., Yang Y., Li H. Prediction of the postoperative fat volume retention rate after augmentation mammoplasty with autologous fat grafting: from the perspective of preoperative inflammatory level // *Aesthetic Plastic Surgery*. – 2022. – V.46, N5. – P. 2488-2499.

Информация об авторе

Саидов Махмадулло Сайфуллоевич – научный сотрудник отделения восстановительной хирургии Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии. E-mail: mahmad_jon1974@mail.ru

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

УДК

3.1.8 Травматология и ортопедия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.17 EDN: OBLFRI

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ПОЗВОНОЧНИКА С ПРИМЕНЕНИЕМ ТРЁХМЕРНОЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ© **Ивлиев Д.С.^{1,2}, Овсянкин А.В.^{1,2}, Балаев П.И.³, Люлин С.В.⁴, Бурцев А.В.⁵***Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, 214031, Смоленск, пр-т Строителей, 29*²*Смоленский государственный медицинский университет, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*³*Уральский государственный медицинский университет, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3*⁴*Медицинский центр Кармель, 454080, Челябинск, ул. Татьянической, 14Б*⁵*Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. академика Г.А. Илизарова, 640014, Курган, ул. М. Ульяновой, 6**Резюме*

Цель. Оценить эффективность применения трёхмерной эндоскопической визуализации при хирургическом лечении пациентов с метастазами в позвоночник.

Методика. Хирургическое лечение заключалось в стабилизации пораженного отдела позвоночника транспедикулярной системой по общепринятой методике и удалении пораженного опухолью заднего отдела позвонка, далее осуществлялось удаление передней части позвонка и декомпрессии спинного мозга с использованием малоинвазивной техники и трёхмерной эндоскопической визуализации. Эффективность хирургического лечения оценивалась по результатам анализа значений шкал SF-36 и VAS.

Результаты. В послеоперационном периоде по результатам анализа шкалы SF-36 установлено улучшение по всем параметрам, кроме GH, где ухудшение связано с прогрессированием онкологического процесса. Также установлено существенное снижение интенсивности боли. Кроме этого, метод позволяет уменьшить кровопотерю и минимизировать хирургическую травму, что подтверждается отсутствием изменений в значениях шкалы Karnovsky.

Заключение. Менее инвазивное и малотравматичное хирургическое лечение перспективно для пациентов с метастазами в позвоночник. Мультидисциплинарный подход, в свою очередь, обеспечивает контроль опухоли с помощью лучевой и химиотерапии и, как следствие, увеличение продолжительности жизни пациентов.

Ключевые слова: позвоночник, нестабильность, метастазы, качество жизни, трёхмерная эндоскопия

SURGICAL TREATMENT OF METASTATIC LESIONS OF THE SPINE USING THREE-DIMENSIONAL ENDOSCOPIC IMAGINGIvliev D.S.^{1,2}, Ovsyankin A.V.^{1,2}, Balaev P.I.³, Lyulin S.V.⁴, Burtsev A.V.⁵¹*Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Endoprosthesis, 29, Stroiteley Ave., 214031, Smolensk, Russia*²*Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*³*Ural State Medical University, 3, Repina St. 620028, Yekaterinburg, Russia*⁴*Medical Center Carmel, 14b, Tatyaniicheva St., 454080, Chelyabinsk, Russia*⁵*National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after G.A. Ilizarov, 6, M. Ulyanova St., 640014, Kurgan, Russia**Abstract*

Objective. To evaluate the effectiveness of three-dimensional endoscopic visualization in the surgical treatment for patients with spinal metastases.

Methods. Surgical treatment included pedicular screw fixation of the affected vertebra according to usual technique and removal of the tumor-affected posterior part of the vertebra, followed by removal of the

anterior part of the vertebra and decompression of the spinal cord using minimally invasive techniques and three-dimensional endoscopic imaging. The effectiveness of surgical treatment was assessed by the results of the analysis of the values of the SF-36 and VAS scales.

Results. During the post-operative period, according to the results of the analysis of the SF-36 scale, an improvement was found in all parameters, except for GH, where the deterioration was associated with the progression of the oncological process. A significant reduction in pain intensity was also found. In addition, the method allows to reduce blood loss and surgical trauma, which is confirmed by the absence in the values of the Karnovsky performance scale.

Conclusions. Less invasive and less traumatic surgical treatment is appropriate for patients with spinal metastases. The multidisciplinary approach provides tumor control with the help of radiotherapy and chemotherapy and, as a result, an increase in the life expectancy of patients.

Keywords: spine, instability, metastases, quality of life, three-dimensional endoscopy

Введение

Метастазирование опухоли в позвоночник является распространённой проблемой онкологических пациентов [8]. Грудной отдел позвоночника является наиболее частой локализацией спинальных метастазов (60%), за ним следуют пояснично-крестцовый (30%) и шейный (10%) отделы. Наиболее склонны к поражению лица в возрасте 40-65 лет, причём прогноз в значительной степени зависит от гистологической структуры первичной опухоли [4]. Метастатическое поражение позвоночника значительно отягощает течение болезни, ухудшает качество жизни за счет болевого синдрома, патологических переломов, развития сопутствующей неврологической симптоматики, расстройств двигательной функции, возникновения гиперкальциемии. Разработка и выбор наиболее предпочтительного метода хирургического лечения подразумевает решение проблемы адекватного восстановления опорной функции позвоночника, проводниковой функции спинного мозга, минимизации хирургической травмы, сокращения сроков послеоперационной реабилитации, уменьшения или устранения болевого синдрома, что позволяет заметно улучшить качество жизни пациентов, сохранить их мобильность и преимущество к специальному противоопухолевому лечению [1].

В мировой ортопедической практике имеются публикации о малоинвазивных оперативных вмешательствах при онкологической патологии позвоночника с применением эндоскопических технологий [2, 10, 11]. Классическим вариантом визуализации является двухмерная технология. Она имеет недостатки, связанные с отсутствием глубины изображения, отсутствием стереоэффекта, и как следствие объёмного восприятия операционного поля, что осложняет полноценное удаление опухоли, снижает эффективность декомпрессии, повышает интра- и послеоперационные риски осложнений [16]. Однако, в то же время разрабатываются способы удаления опухолей позвоночника с использованием трёхмерной визуализации, имеющей ряд преимуществ [9]. Малотравматичный характер разрабатываемых методов позволяет применять их у более широкого круга больных. Оптимально выполненная декомпрессивно-стабилизирующая операция, с применением такой визуализации, дает возможность восстановить стабильность позвоночника, сохранить и улучшить двигательную функцию, устранить боль, обеспечить удовлетворительное качество жизни [13]. Следовательно, оптимизация хирургического лечения таких больных путём внедрения трёхмерных эндоскопических вмешательств является целесообразной и перспективной.

Цель исследования – оценить эффективность применения трёхмерной эндоскопической визуализации при хирургическом лечении пациентов с метастазами в позвоночник.

Методика

Исследование представляет ретроспективный обзор, основанный на проспективной базе данных 33 пациентов, прооперированных в период с ноября 2017 г. по декабрь 2019 г. в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» МЗ РФ. Демографические данные представлены на рис. 1 и 2, данные о локализации первичного очага опухоли представлены на рис. 3. У всех пациентов проводилась гистоверификация первичного очага опухоли.

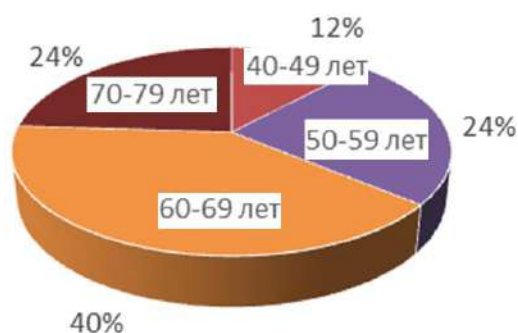


Рис. 1. Распределение больных по полу.

Рис 2. Распределение больных по возрасту



Рис. 3. Распределение больных по локализации первичного онкологического очага

Для оценки предоперационного состояния пациентов и планирования хирургического лечения использованы следующие методы исследования: МСКТ, МРТ, значения шкалы SINS [7]. Общее состояние каждого пациента оценивалось по шкале Karnovsky (рис. 4).

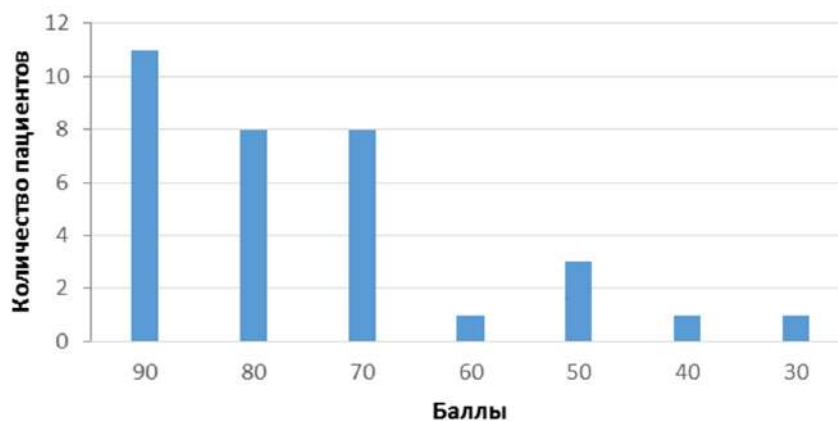


Рис. 4. Распределение пациентов по шкале Karnovsky

Как видно из диаграммы, преобладали больные с индексом 70 и более по шкале Karnovsky – 27 (82%), что соответствует удовлетворительному общему состоянию с нормальной физической активностью и состоянию средней тяжести, при котором наблюдается ограничение нормальной активности при сохранении полной независимости больного [17]. При низких показателях данного индекса у 6 (18%) пациентов проводилась дополнительная предоперационная подготовка.

Для комплексной оценки качества жизни пациентов применялся универсальный опросник SF-36 [18]. Нормальные значения отсутствовали во всех шкалах. Как видно из диаграммы, представленной на рис. 5, снижение значений наблюдалось по всем 8 шкалам.

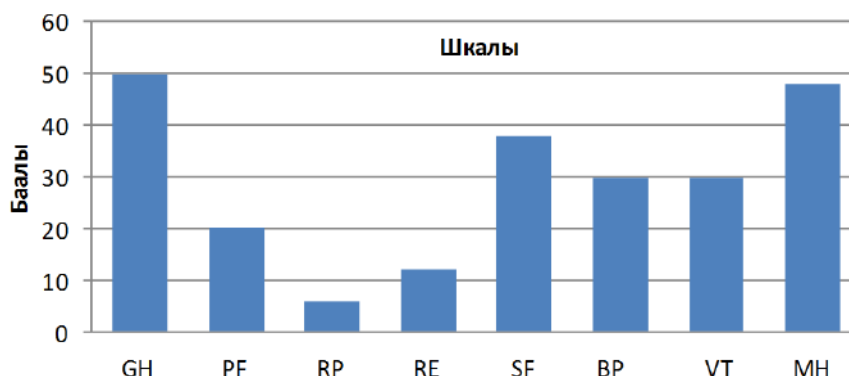


Рис. 5. Оценка качества жизни по опроснику SF-36

Дополнительно в данном исследовании с целью оценки интенсивности боли использовалась модифицированная визуально-аналоговая шкала (VAS), в которой интенсивность боли определяется также различными оттенками цветов (рис. 6) [3].



Рис. 6. Модифицированная визуально-аналоговая шкала боли

Среднее значение интенсивности боли по VAS до хирургического лечения составляло 6,6 баллов из 10 возможных. Также регистрировались продолжительность операции, кровопотеря и длительность госпитализации.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи пакета программ Microsoft Excel 2016 и Statistica-10. Описательная статистика для количественных данных приведена в виде абсолютных значений, долей, медиан, 25-го и 75-го квантилей (Me [Q25; Q75]). Статистическая значимость различий оценок по шкалам до и после оперативного лечения проводилась с использованием W-критерия Вилкоксона. Различия признавались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Критерии включения: в исследование были включены 33 пациента с метастатическими поражениями грудного отдела позвоночника, которые соответствовали следующим критериям: возраст >18 лет, отсутствие ранее проведённых операций на позвоночнике, без клинических и лучевых признаков инфекции. Во всех случаях показанием к хирургическому лечению была спинальная нестабильность (включая потенциальную нестабильность), оцененная при помощи шкалы SINS и/или КТ-признаки патологического перелома тела поражённого опухолью позвонка с различной степенью миелокомпрессии по данным МРТ. Объём хирургического вмешательства соответствовал количеству уровней компрессии спинного мозга. Боль, обусловленная нестабильностью позвоночника, присутствовала во всех случаях.

Пациенты младше 18 лет, с первичными костными опухолями, метастазами в шейный и поясничный отделы позвоночника, а также пациенты с противопоказаниями к радио-,

химиотерапии и хирургическому лечению (анемия менее 60 г/л, локальная инфекция, дыхательная недостаточность, наличие коагулопатий, пролежней и тромбозов сосудов конечностей, ожирение с индексом массы тела более 40 кг/м²) были исключены из исследования.

Хирургическое лечение, направленное на стабилизацию позвоночника и декомпрессию спинного мозга, проводилось из двух доступов. Одномоментные декомпрессивно-стабилизирующие вмешательства из дорсального и трансторакального доступов были проведены 11 (33%) пациентам. В остальных 22 (67%) случаях хирургическое лечение разделялось на два этапа: дорсальная декомпрессия и стабилизация, спустя неделю — трансторакальная декомпрессия и стабилизация. Во время дорсального этапа осуществлялась стабилизация пораженного отдела позвоночника транспедикулярной системой по общепринятой методике и проводилось удаление пораженных опухолью задних отделов одного или нескольких позвонков. Вторым этапом осуществлялось удаление передней части позвонка с выполнением полноценной трансторакальной декомпрессии с использованием малоинвазивной техники и трёхмерной эндоскопической визуализации (рис. 7 и 8).



Рис. 7. Опухоль удалена, в пострезекционный дефект видна ТМО



Рис. 8. Подготовка межтелового имплантата к установке в пострезекционный дефект

В послеоперационном периоде осуществлялся рентгенологический контроль установки имплантата (рис. 9).



Рис. 9. Послеоперационный рентгенологический контроль позиционирования межтелового имплантата

Особенностью данной технологии является передача изображения от объекта двумя оптическими каналами эндостереоскопа с последующей цифровой обработкой. В результате на 3D-мониторе отображается пространственное изображение, содержащее в себе информацию от двух видеокамер, которое является настоящим 3D-изображением. При использовании поляризационных 3D-очков головной мозг оперирующих хирургов анализирует полученную информацию и создает стереоизображение, тем самым формируя у хирургов естественное пространственное ощущение. После выписки из хирургического стационара пациентам проводилось медикаментозное лечение у онколога, включая химио- и лучевую терапию с учётом междисциплинарного подхода к лечению. Все пациенты наблюдались в течение не менее 12 месяцев после хирургического лечения, кроме летальных случаев ранее 12 месяцев.

Результаты исследования и их обсуждение

В течение 12 месяцев наблюдения все пациенты, перенесшие хирургическое лечение, соответствовали критериям включения. К концу периода исследования и обработки данных (середина 2020 г.) умерло 15 (45%) пациентов. Трёхмесячная летальность отмечалась у 5 (16%) человек, 10 (31%) больных пережили годовой рубеж. Продолжительность задней декомпрессии и транспедикулярной фиксации в нашем исследовании составила 144 ± 63 минуты, трансторакального вмешательства 119 ± 30 минут. По литературным данным, продолжительность дорзального этапа составляла от 138 ± 49 до 200 минут [14, 19]. Длительность торакоскопического этапа по данным литературы составляла в среднем 234 минуты [15]. В то же время для проведения открытой миниторакотомии обычно требуется 175 ± 38 минут [5].

При выполнении дорзального этапа в ходе нашего исследования кровопотеря составила 344 ± 196 мл и 462 ± 374 мл при выполнении торакоскопического. Соответственно, по данным других авторов, дорзальный этап сопровождается кровопотерей от 400 до 900 мл [14], торакоскопический – 613 мл [15], а кровопотеря при открытой миниторакотомии составляет 1058 ± 263 мл [5].

В послеоперационном периоде по результатам анализа шкалы SF-36 установлено улучшение по всем параметрам, кроме GH, где ухудшение связано с прогрессированием онкологического процесса [6]. Динамика показателей качества жизни пациентов через 6 месяцев в сравнении с результатами исследований других авторов (M. Fehlings и соавт.), [6] отражена в табл. 1.

Как видно из таблицы, в послеоперационном периоде произошло улучшение следующих параметров: физическое функционирование (PF) – улучшение от предоперационного значения спустя 6 месяцев на 43%; ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP) – улучшение на 80% и ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE) – на 66% соответственно; SF – социальное функционирование на 31%; а также боль в теле (BP) на 37,5%; улучшение показателей по критериям жизнеспособность (VT) и психическое здоровье (MH) на 15% и 14% соответственно. Таким образом, результаты

исследования свидетельствуют об улучшении качества жизни после данного вида хирургического лечения.

Таблица 1. Сравнительная динамика показателей качества жизни SF-36 через 6 месяцев после операции

Шкала	Результаты нашего исследования		Изменение, %	Результаты исследования Fehlings et al.		Изменение, %
	до операции	через 6 мес.		до операции	через 6 мес.	
GH	50	37	↓ 26%	43	40	↓ 7%
PF	20	35	↑ 43%	30	34	↑ 12%
RP	6	30	↑ 80%	30	33	↑ 9%
RE	12	35	↑ 66%	37	45	↑ 18%
SF	38	55	↑ 31%	31	40	↑ 22,5%
BP	30	48	↑ 37,5%	30	41	↑ 27%
VT	30	35	↑ 15%	43	46	↑ 7%
MH	48	55	↑ 14%	43	50	↑ 14%

Примечание: GH – общее здоровье; PF – физическое функционирование; RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; социальное функционирование (SF); BP – боль в теле; VT – жизнеспособность; MH – психическое здоровье

Также проводился анализ интенсивности болевого синдрома в послеоперационном периоде. Динамика изменения интенсивности боли показана на рис. 10.

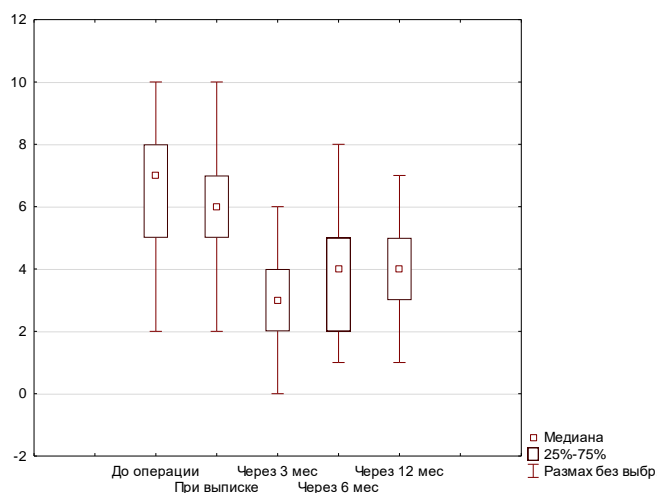


Рис. 10. Динамика болевого синдрома по VAS до и после операции

Как видно из рисунка, произошло существенное снижение интенсивности боли. Средние значения VAS при выписке, через 3, 6 и 12 месяцев после операции, составили 5,9 (диапазон 2-8), 3,2 (диапазон 0-7), 4,2 (диапазон 1-6) и 4,5 (диапазон 2-6) соответственно. Максимальное снижение боли наблюдалось через 3 месяца после хирургического лечения.

Наряду с положительной динамикой функциональной дееспособности и регрессом болевого синдрома, среднее значение индекса Karnovsky в послеоперационном периоде составило $74,2 \pm 15,7$, незначительно отличаясь от предоперационного значения ($73,9 \pm 16,1$). Отсутствие изменений индекса Karnovsky до и после операции свидетельствует о малой травматичности данного метода лечения.

Таким образом, хирургическое лечение спинальных метастазов с применением трёхмерной эндоскопической визуализации привело к выраженному регрессу боли, стойкому улучшению качества жизни и функциональной дееспособности пациента. Такие результаты обусловлены

радикальным удалением опухоли в сочетании с минимизацией хирургической травмы [12]. В нашем исследовании, в свою очередь, минимизация хирургической травмы и радикальность резекции опухоли достигается благодаря использованию трёхмерной эндоскопической визуализации.

Несмотря на то, что работа демонстрирует преимущества трёхмерной визуализации при лечении метастазов позвоночника, в данном исследовании был ряд ограничений. Первичные опухоли были гетерогенные и имели разное биологическое поведение и прогноз. Кроме того, количество исследуемых пациентов невелико. Тем не менее, результаты показывают, что трёхмерная эндоскопическая хирургия эффективна и безопасна для удаления опухоли и стабилизации позвоночника. Данный вид лечения позволяет облегчить боль и улучшить качество жизни, поэтому может служить ориентиром для принятия решения в пользу проведения операции, а результаты хирургии, в свою очередь, могут мотивировать пациентов продолжать адьювантную терапию.

Заключение

Менее инвазивное и малотравматичное хирургическое лечение перспективно для пациентов с метастазами в позвоночник. Стратегия применения двух оперативных доступов, один из которых осуществляется с использованием трёхмерной эндоскопии в сочетании с малоинвазивной торакотомией, позволяет радикально удалить опухоль и свести к минимуму риск рецидивирования за счёт хорошей визуализации, устранить спинальную нестабильность и обеспечивает улучшение функционального результата с низким риском осложнений, что подтверждается нашими результатами. Мультидисциплинарный подход, в свою очередь, обеспечивает контроль опухоли с помощью лучевой и химиотерапии и, как следствие, увеличение продолжительности жизни пациентов.

Тем не менее, несмотря на то, что вышеуказанный способ лечения метастатической нестабильности позвоночника играет важную роль в быстром улучшении качества жизни, необходимы дополнительные доказательства в виде более масштабного проспективного рандомизированного исследования.

Литература (references)

1. Коновалов Н.А., Назаренко А.Г., Асютин Д.С., Соленкова А.В. и др. Комплексная оценка исходов хирургического лечения пациентов с метастатическими поражениями позвоночника // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2015. – Т.79(3). – С. 34-44. [Konovalov N.A., Nazarenko A.G., Asyutin D.S., Solenkova A.V. i dr. *Voprosy neyrokhirurgii imeni N.N. Burdenko*. Questions of neurosurgery named after N.N. Burdenko – 2015. – V.79(3). – P. 34-44. (in Russian)]
2. Cappuccio M., Gasbarrini A., Donthineni R., Beisse R., Boriani S. Thoracoscopic assisted en bloc resection of a spine tumor // *European Spine Journal*. – 2011. – V.20. – P. 202-205.
3. Darren Flynn, Paul van Schaik, Anna van Wersch. A Comparison of Multi-Item Likert and Visual Analogue Scales for the Assessment of Transactionally Defined Coping Function // *European Journal of Psychological Assessment*. – V.20, N1. – P. 49-58.
4. Delank K.S., Wendtner C., Eich H.T., Eysel P. The treatment of spinal metastases // *Deutsches Ärzteblatt International*. – 2011. V.108(5). – P. 71-79.
5. Fang Taolin, Jian Dong, Xiaogang Zhou, Robert A. et al. "Comparison of mini-open anterior corpectomy and posterior total en bloc spondylectomy for solitary metastases of the thoracolumbar spine" // *Journal of Neurosurgery*. – 2012. – P. 271-279.
6. Fehlings M.G., Nater A., Tetreault L., Kopjar B. et al. Survival and Clinical Outcomes in Surgically Treated Patients With Metastatic Epidural Spinal Cord Compression: Results of the Prospective Multicenter AOSpine Study // *Journal of Clinical Oncology*. – 2016. – V.34(3). – P. 268-276.
7. Fox S., Spiess M., Hnenny L., Fournery Daryl R. Spinal Instability Neoplastic Score (SINS): Reliability Among Spine Fellows and Resident Physicians in Orthopedic Surgery and Neurosurgery // *Global Spine Journal*. – 2017. – V.7(8). – P. 744-748. doi:10.1177/2192568217697691
8. Greenlee R.T., Murray T., Bolden S., Wingo P.A. Cancer statistics, 2000 // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2000. – V.50(1). – P. 7-33.

9. Jacobs C., Plöger M.M., Scheidt S. et al. Three-dimensional thoracoscopic vertebral body replacement at the thoracolumbar junction // Oper Orthop Traumatol. – 2018. – V.30. – P. 369-378.
10. Johnson J.P., Drazin D., King W.A., Kim .TT. Image-guided navigation and video-assisted thoracoscopic spine surgery: the second generation // Neurosurg Focus. – 2014. – V. 36(3):E8.
11. Kan P., Schmidt M.H. Minimally invasive thoracoscopic approach for anterior decompression and stabilization of metastatic spine disease // Neurosurg Focus. – 2008. – V. 25(2):E8.
12. Kim C.H., Chung C.K., Sohn S., Lee S., Park S.B. Less invasive palliative surgery for spinal metastases // Journal of Surgical Oncology. – 2013. – V.108(7). – P. 499-503.
13. Lyulin S., Balaev .P, Subramanyam K.N., Ivliev D., Mundargi A.V. Three-Dimensional Endoscopy-Assisted Excision and Reconstruction for Metastatic Disease of the Dorsal and Lumbar Spine: Early Results // Clinics in Orthopedic Surgery. – 2022. – V.14(1). – P. 148-154.
14. Miscusi M., Filippo M.P., Stefano F., Luca R. et al. Comparison of minimally invasive surgery with standard open surgery for vertebral thoracic metastases causing acute myelopathy in patients with short- or mid-term life expectancy: surgical technique and early clinical results // Journal of Neurosurgery. – 2015. – P. 518-525.
15. Ravindra Vijay M., Andrea Brock, Al-Wala Awad, Ricky Kalra, Meic H. Schmidt. The role of the mini-open thoracoscopic-assisted approach in the management of metastatic spine disease at the thoracolumbar junction // Neurosurgical Focus. – 2016. – E16.
16. Telfeian A.E., Oyelese A., Fridley J., Doberstein C., Gokaslan Z.L. Endoscopic surgical treatment for symptomatic spinal metastases in long-term cancer survivors // Journal of Spine Surgery. – 2020. – 6(2). – P. 372-382.
17. Valerie Crooks, Susan Waller, Tom Smith, Theodore J. Hahn. The Use of the Karnofsky Performance Scale in Determining Outcomes and Risk in Geriatric Outpatients // Journal of Gerontology. – 1991. – V.46, N4. – P. M139-M144.
18. Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User`s Manual. The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass. – 1994.
19. Younsi A., Riemann L., Scherer M. et al. Impact of decompressive laminectomy on the functional outcome of patients with metastatic spinal cord compression and neurological impairment // Clinical & Experimental Metastasis. – 2020. – V.5. – P. 377-390.

Информация об авторе

Ивлиев Денис Сергеевич – ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ, врач – нейрохирург ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России . E-mail: ivlievds83@yandex.ru

Овсянкин Анатолий Васильевич – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии с военно-полевой хирургией ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ, главный врач ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России. E-mail: contacts@orthosmolensk.ru

Балаев Павел Иванович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: balaev_p@mail.ru

Люлин Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, заведующий отделением хирургии позвоночника и нейрохирургии ООО «Медицинский центр Кармель». E-mail: sergeilulin@gmail.com

Бурцев Александр Владимирович – доктор медицинских наук, директор, главный врач ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России . E-mail: bav31rus@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616-036.12:616-71

3.1.25 Лучевая диагностика и терапия

DOI: 10.37903/vsgma.20223.1.18 EDN: ODQSRJ:

БЕСКОНТРАСТНАЯ ASL-ПЕРФУЗИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК ВАРИАБЕЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ: ПИЛОТНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ© Красова А.И.¹, Телеш А.А.^{1,2}, Морозова Т.Г.^{1,2}¹Клиническая больница 1, Россия, 214006, Смоленск, ул. Фрунзе, 40²Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*Резюме*

Цель. Оценить клинико-диагностическое значение бесконтрастной ASL-перфузии почек при магнитно-резонансной томографии (МРТ) для пациентов, находящихся на гемодиализном лечении.

Методика. В ходе работы были обследованы пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) и группа здоровых добровольцев. Для анализа были использованы данные лабораторного исследования, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек с дуплексным сканированием артерий почек и МРТ с ASL-перфузией почек.

Результаты. Установлены значения ASL-перфузии почек у здоровых добровольцев и у больных для каждой стадии ХБП относительно данных других исследований.

Заключение. Применение ASL-перфузии у пациентов с ХБП позволяет оценивать эффективность гемодиализа и прогнозировать неблагоприятный исход.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, бесконтрастная магнитно-резонансная ASL-перфузия, хроническая болезнь почек, гемодиализ

CONTRAST-FREE MR PERFUSION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE OF VARIABLE ETIOLOGY: INTERIM RESULTSKrasova A.I.¹, Telesh A.A.^{1,2}, Morozova T.G.^{1,2}¹Clinical hospital 1, 40, Frunze St., 40, 214006, Smolensk, Russia²Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*Abstract*

Objective. To evaluate the clinical and diagnostic value of contrast-free Arterial spin labeling Magnetic Resonance perfusion of the kidneys for patients passing hemodialysis treatment.

Methods. In the course of the work, patients with chronic kidney disease, acute renal impairment and a group of healthy volunteers were examined. The results of a laboratory test, ultrasound examination of the kidneys with duplex scanning of the arteries of the kidneys and MRI with ASL-perfusion of the kidneys were used for the analysis.

Results. The values of ASL-perfusion of the kidneys in healthy volunteers and in patients for each stage of chronic kidney disease were found in comparison with data from other studies.

Conclusion. The use of ASL-perfusion in patients with CKD makes it possible to evaluate the effectiveness of hemodialysis and predict an unfavorable outcome.

Keywords: Magnetic Resonance Imaging, Non-Contrast Magnetic Resonance ASL-Perfusion, chronic kidney disease, hemodialysis

Введение

Хроническая болезнь почек – глобальная междисциплинарная проблема, снижающая среднюю продолжительность и уровень жизни населения. Для нашей страны проблема ХБП очень актуальна. По результатам эпидемиологических исследований, хроническая болезнь почек наблюдается более, чем у трети населения в возрасте старше 60 лет. Среди лиц трудоспособного возраста хроническое нарушение функции почек встречается в 16% случаев [6]. Несмотря на развитие диагностических и лечебных методов, число больных со сниженной функцией почек неуклонно растет. Хроническая болезнь почек представляет собой наднозологическое понятие, которое объединяет этиологически и симптоматически различные поражения почек. Особенностью данной группы патологических состояний является наличие общих факторов риска, а также общность патогенетических механизмов развития и прогрессирования заболевания [6, 7, 9]. Диагностика пациента с ХБП начинается со стандартного алгоритма, который включает физикальные и лабораторно-инструментальные методы. Для постановки диагноза необходимо наличие признаков необратимого поражения почек по данным лабораторного или прижизненного морфологического анализа. Российские эксперты не рекомендуют при подозрении на ХБП проведение лучевых методов исследования с целью первичной диагностики, но в клинических рекомендациях представлены указания на использование контрастных препаратов при лучевых исследованиях для уточнения диагноза [6]. В большинстве случаев препараты для контрастного усиления противопоказаны пациентам с ХБП, особенно в терминальной стадии, а также при отсутствии возможности проведения внепланового диализного лечения. Внутривенное введение контрастного вещества у пациентов с нарушенной почечной функцией приводит к развитию контраст-индуцированной нефропатии в 10-90% случаев [3], что также значительно ухудшает состояние больного ХБП. В данной работе мы видим своей целью предоставить результаты, характеризующие возможности МРТ в режиме бесконтрастной ASL-перфузии почек, которая является неинвазивной методикой измерения перфузии ткани [11]. В основе метода лежит магнитное маркирование протонов водорода молекул воды в артериальной крови, которое используется для расчета скорости поступления кислорода в ткань за выбранный временной промежуток.

Цель исследования – оценить клинико-диагностическое значение бесконтрастной ASL-перфузии почек при магнитно-резонансной томографии (МРТ) для пациентов, находящихся на гемодиализном лечении.

Методика

В период с 2021 по 2022 гг. на базе ОГБУЗ «Клиническая больница №1» (г. Смоленск) была обследована группа пациентов (71 человек), проходивших лечение в отделении гемодиализа. Все пациенты были разделены на две группы. I основную группу составили 53 пациента с хронической болезнью почек различных стадий (C1-C5). Группа контроля была представлена 18 здоровыми добровольцами. При отборе пациентов в I группу мы руководствовались следующими критериями включения: выявление любых клинических маркеров повреждения почек, подтвержденных на протяжении периода длительностью не менее 3 месяцев; наличие маркеров необратимых структурных изменений почек, выявленных однократно при прижизненном морфологическом исследовании органа или при его визуализации; снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 60 мл/мин/1,73 м², сохраняющееся в течение 3 и более месяцев, вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек. Распределение пациентов по основным заболеваниям, которые являлись причиной развития ХБП, представлено в табл. 1.

Пациентам из I группы, нуждающимся в заместительной почечной терапии, проводилось 3 сеанса гемодиализа в неделю. Необходимость и кратность проведения сеансов оценивалась и назначалась врачом-нефрологом в соответствии с показаниями. В ходе нашей работы использовались данные лабораторного и инструментального обследования: оценивались результаты СКФ, УЗИ почек с дуплексным сканированием артерий почек и МРТ с ASL-перфузией почек. На первом этапе проводилась разработка методологии проведения ASL-перфузии почек, с получением показателей, соответствующих варианту нормы.

Таблица 1. Распределение пациентов I основной группы в зависимости от этиологии ХБП (n=52)

Основные причины ХБП	Пол		Возраст
	Мужчины (абс., %)	Женщины (абс., %)	
Хроническая сердечная недостаточность (n=21)	8 (38,1%)	13 (61,9%)	59,3±4,7
Сахарный диабет (n=12)	5 (41,6%)	7 (58,3%)	54,8±4,9
Артериальная гипертензия (n=7)	3 (42,8%)	4 (57,1%)	59,7±3,1
Хронический гломерулонефрит (n=3)	3 (100%)	-	49,2±4,2
Урологические заболевания (n=7)	5 (71,4%)	2 (28,6%)	57,6±6,2
Интерстициальные заболевания (n=2)	1 (50%)	1 (50%)	45,1±8,3
Всего	25 (48,1%)	27 (51,9%)	57,7±4,8

В последующем представленные методологические критерии были применены у пациентов с терминальной почечной недостаточностью. Исследование проводилось на магнитно-резонансном томографе «Vantage Titan» с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла до первого и после третьего сеансов диализа в неделю, затем каждые 3 месяца в течение 1 года наблюдения. Импульсными последовательностями выбора являлись T1 и T2 взвешенные изображения до проведения бесконтрастной ASL-перфузии. Предварительно оценивались аксиальные срезы для точного совмещения с картами ASL-перфузии, затем получали цветные карты перфузии с помощью программы M-Power 4.0 (рис. 1).

End Exam Abort Scan Start				Импульсные последовательности	Плоскость среза	TR (мс)	TE (мс)	Угол отклонения	FOV (мм)	Матрица	Толщина слоя	
No Comment	Time	Plan	Mode	Delay								
1000	Loc 3Axis M(A)	00:15			T1 ВИ	аксиальный/корональный	140-180	2,4	70 градусов	36x41	192x256	5/10
2000	MAP	00:13			T2 ВИ	аксиальный/корональный	3000-5000	120-150	90-160 градусов	34x41	192x256	5/10
3000	Shimming(FFE)	00:09										
4000	GO T2 (FASE)	00:30			3 D ASL T1 - 1800	аксиальный	6,2	2,4	15 градусов	25x25	64x64	5
5000	AX T1 (in/out)(BH)	00:52										
6000	AX HeavyT2 (FA...	00:45										
7000	3D ASL T1 = 180...	11:17			3 D ASL T1 - 2600	аксиальный	6,2	2,4	15 градусов	25x25	64x64	5
8000	3D ASL T1 = 260...	01:27										

Рис. 1. Структура МР-протокола с включением последовательности бесконтрастной ASL-перфузии для пациентов с ХБП

После получения ASL-карт устанавливался маркер зоны интереса на область паренхимы почки, на которой отсутствовали дефекты кровотока. Таким образом, мы получали неинвазивную количественную оценку перфузии ткани почки в зоне интереса (мл/100 г/мин).

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Microsoft Excel. Для сравнения выборочных средних анализируемых выборок использовался t-критерий Стьюдента, полученные результаты являлись статистически значимыми при значениях $p < 0,05$. Для анализа корреляционных связей использовался коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

При оценке ультразвукового исследования почек пациентов выявлено, что основные ультразвуковые признаки необратимости процесса в почках, представленные анализом размеров, толщиной коры и паренхимы, эхогенностью, наличием кист, были отмечены в группе пациентов с хроническим гломерулонефритом и интерстициальными заболеваниями почек. Формирование кист у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией не

было связано с ХБП, так как кисты отмечались при УЗИ почек и ранее. При анализе результатов дуплексного сканирования артерий почек было установлено, что статистической разницы в показателях в основной группе выявлено не было. Результаты дуплексного сканирования артерий почек представлены в табл. 2. Таким образом, достоверно судить о стадии ХБП по данным УЗИ не представляется возможным.

Таблица 2. Результаты дуплексного сканирования артерий почек

Артериальные ветви	C1	C2	C3	C4	C5	Норма
Основной ствол диаметр, мм	4,9-5,2	4,7-5,0	4,9-5,5	4,0-5,0	4,0-4,2	4,1-5,0
ССК, см/сек	49-67	51-70	58-73	69-82	58-103	58-60
ДСК, см/сек	37-38	37-39	35-39	36-40	35-41	37-39
Сегментарные диаметр, мм	1,7-3,0	1,8-2,0	1,9-2,2	1,5-2,1	1,5-2,0	1,8-2,5
ССК, см/сек	34-55	40-53	39-52	37-54	35-70	38-55
ДСК, см/сек	19-23	17-22	19-25	15-23	15-22	19-27
Междольевые диаметр, мм	1,3-1,5	1,4-1,7	1,5-1,7	1,5-1,6	1,4-1,6	1,5-1,7
ССК, см/сек	21-23	21-25	31-34	30-32	25-32	28-37
ДСК, см/сек	8-15	9-12	8-12	7-11	8-10	7-11
Дуговые диаметр, мм	0,9-1,1	0,6-1,0	0,8-1,0	0,7-1,0	0,8-1,0	0,8-1,3
ССК, см/сек	19-25	18-24	19-21	18-25	20-29	20-27
ДСК, см/сек	8-10	7-11	6-11	7-11	7-12	9-12

В ходе исследования у здоровых добровольцев при бесконтрастной ASL-перфузии почек установлены значения более 470 мл/100 г/мин (рис. 2).

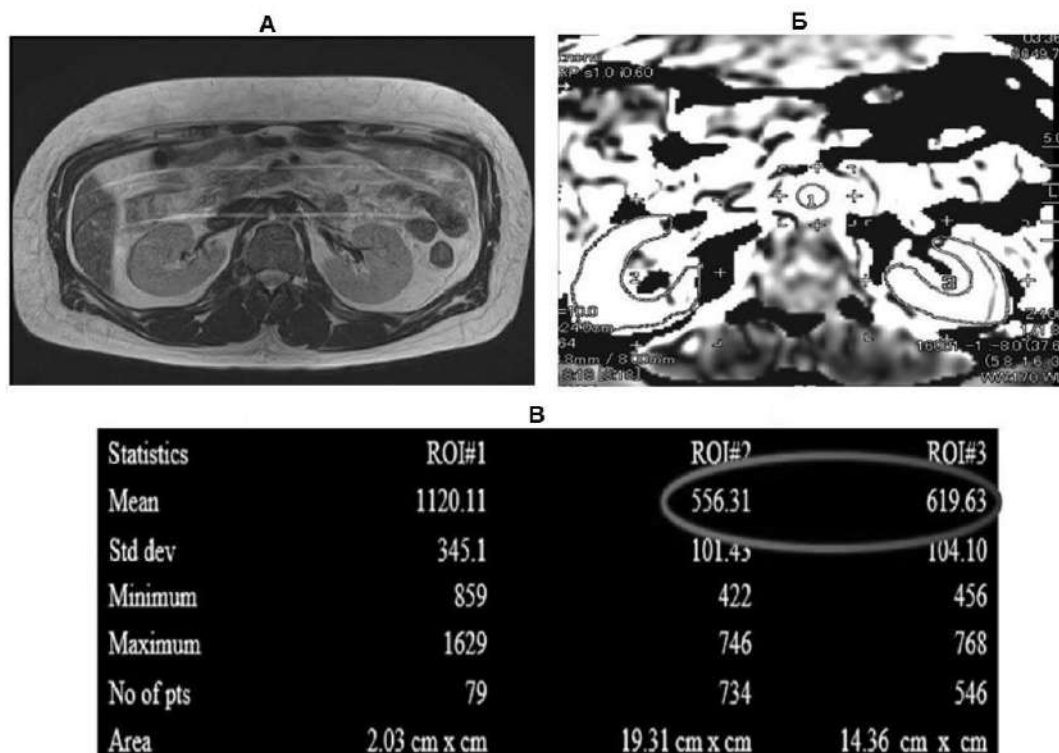


Рис. 2. А – МР-томограмма органов брюшной полости и забрюшинного пространства в режиме T2 пациента А. 50 лет, не страдающего хронической болезнью почек (аксиальный срез). Б – серошкальная карта ASL-перфузии почек (ROI 1 – аорта, ROI 2 – правая почка, ROI 3 – левая почка). В – статистическая количественная карта ASL-перфузии почек (ROI 1 – аорта, ROI 2 – правая почка, ROI 3 – левая почка)

Данный показатель ASL-перфузии почек коррелировал с отсутствием каких-либо клинических и лабораторных признаков поражений почек, поэтому в дальнейшем исследовании был использован в качестве нормального значения при измерении перфузии. У пациентов с ХБП показатели ASL-перфузии были значительно снижены в сравнении с нормой ($p < 0,05$) (рис. 3).

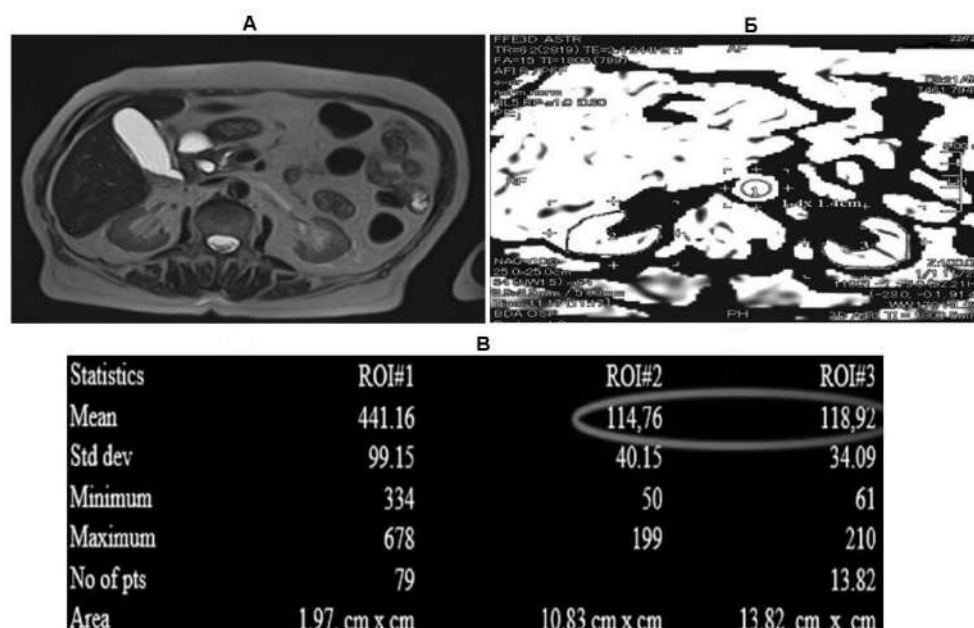


Рис. 3. А – МР-томограмма органов брюшной полости и забрюшинного пространства в режиме T2 пациента В. 58 лет, страдающего хронической болезнью почек 5 стадии (аксиальный срез). Б – серошкала карта ASL-перфузии почек (ROI 1 – аорта, ROI 2 – правая почка, ROI 3 – левая почка). В – статистическая количественная карта ASL-перфузии почек, показатели бесконтрастной ASL-перфузии почек 114-118 мл/100 г/мин (ROI 1 – аорта, ROI 2 – правая почка, ROI 3 – левая почка)

По результатам клинико-лабораторных и лучевых методов пациенты с ХБП были распределены по группам в соответствии со стадией ХБП. Показатели ASL-перфузии при всех стадиях ХБП представлены в сопоставлении с уровнем скорости клубочковой фильтрации в табл. 3.

Таблица 3. Результаты ASL-перфузии почек в сопоставлении с ХБП по уровню скорости клубочковой фильтрации (n=52)

Стадия ХБП	Характеристика функции почек	Уровень СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Результаты бесконтрастной ASL-перфузии (мл/100 г/мин)	Количество пациентов (абс., %)
C1	Высокая или оптимальная	более 90	более 232	4 (7,7%)
C2	Незначительно сниженная	60-89	203-231	14 (26,9%)
C3a	Умеренно сниженная	45-59	158-202	11 (21,2%)
C3б	Существенно сниженная	30-44	143-157	6 (11,5%)
C4	Резко сниженная	15-29	130-142	2 (3,8%)
C5	Терминальная почечная недостаточность	менее 15	98-121	15 (28,8%)

Была установлена корреляционная связь СКФ и показателей бесконтрастной ASL-перфузии почек ($r=0,901$). При мониторинге показателей ASL-перфузии почек было установлено, что увеличение показателей в 1,4 раза после 3 сеанса в течение недели характеризовалось появлением у пациента головных болей, тошнотой. Увеличение показателей перфузии подтверждало развитие гиперперфузии клубочков, вызванной расширением прегломерулярных почечных сосудов, что способствовало передаче системной артериальной гипертензии на клубочки с повышением в них

гидростатического давления (то есть формированием клубочковой гипертензии). Увеличение показателей менее, чем в 1,4 раза ($n=19$) свидетельствовало о включение в работу функционирующих нефронов, в данной группе пациентов не было отмечено гиперкоагуляции.

Также при динамическом наблюдении была выявлена группа пациентов, у которых показатели ASL-перфузии почек после третьего сеанса напротив уменьшались (в среднем в 1,2 раза), что коррелировало с развитием выраженной гиперкоагуляции ($r=0,885$). При дальнейшем наблюдении продолжалось снижение показателей ASL-перфузии почек соотносилось с повышением риска тромбообразования ($n=2$), в 1 случае произошел летальный исход.

В беседе с нефрологом о результатах было установлено, что ASL-перфузия позволяла своевременно заподозрить неблагоприятное течение, провести коррекцию терапии, решить вопрос о дополнительной консультации узких специалистов. У 15 (28,8%) пациентов увеличение показателей ASL-перфузии почек в 1,4 раза на любом из этапов диализного лечения сопровождалось головной болью, тошнотой и наличием артериальной гипертензии. При снижении показателей ASL-перфузии почек менее чем в 1,2 раза на фоне диализа можно было ожидать развитие нефрогенной анемии, нарушение гемостаза, что отмечено у 23 (44,2%) больных.

На данный момент методика бесконтрастной ASL-перфузии чаще применяется для выявления изменений кровотока при поражениях головного мозга. Авторы данных исследований отмечают, что применение бесконтрастной ASL-перфузии для количественной оценки гемодинамики головного мозга позволяет решить поставленные задачи по диагностике и динамическому наблюдению патологии нервной системы у пациентов [1, 2, 4, 8]. В настоящий момент активно изучается возможность применения бесконтрастной ASL-перфузии у больных с хроническими заболеваниями печени [5]. Среди публикаций российских исследователей нет упоминаний о возможности применения данного метода для оценки кровотока почек у пациентов с ХБП.

По данным зарубежных авторов измерение количественной оценки регионарной почечной перфузии может дать важную информацию о функции почек и почечной (патологической) физиологии. Так, автор Min-Chi Ku и соавторы (2021) в своем исследовании говорят о том, что бесконтрастная ASL-перфузия потенциально является доступным методом для определения почечной перфузии у пациентов с наличием осложнений после внутривенного контрастирования.

Выводы

1. Включение ASL-перфузии почек в алгоритм обследования пациентов с ХБП позволит оценивать функцию почек без использования контрастного усиления, прогнозировать неблагоприятное течение, а также сформировать профилактическую ступень мониторинга за пациентами.
2. У здоровых добровольцев, не имеющих клинико-лабораторных признаков заболеваний почек, при бесконтрастной ASL-перфузии почек установлены значения перфузии более 470 мл/100 г/мин.
3. У больных ХБП показатели ASL-перфузии почек снижены и коррелируют со стадией прогрессирования заболевания и уровнем скорости клубочковой фильтрации ($r=0,901$). У пациентов с артериальной гипертензией увеличение показателей ASL-перфузии почек в 1,4 раза следует рассматривать как возможное неблагоприятное течение ХБП. Увеличение показателей менее, чем в 1,4 раза свидетельствует о жизнеспособных функционирующих нефронах при ХБП.

Литература (references)

1. Бунак М.С., Вишнякова М.В., Сташук Г.А. и др. Применение метода маркирования артериальных спинов (ASL-перфузия) для оценки резидуальной ткани глиобластомы // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2018. – Т.99, №6. – С. 307-311. [Bunak M.S., Vishnyakova M.V., Stashuk G.A. i dr. *Vestnik rentgenologii i radiologii*. Bulletin of Radiology and Radiology. – 2018. – V.99, N6. – P. 307-311. (in Russian)]

2. Бунак М.С., Степанова Е.А., Сташук Г.А. Потенциал метода ASL-перфузии в оценке резидуальной ткани опухоли после хирургического лечения у пациентов с глиобластомой // Альманах клинической медицины. – 2021. – Т.49, №1. – С. 41-48. [Bunak M.S., Stepanova E.A., Stashuk G.A. *Al'manah klinicheskoy mediciny*. Almanac of Clinical Medicine. – 2021. – V.49, N1. – P. 41-48. (in Russian)]
3. Марданян Г.В., Абугов С.А. Нефротоксичность и риск возникновения контраст-индуцированной нефропатии в зависимости от типа контрастного вещества у пациентов с умеренным нарушением функции почек // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2013. – №2. – С. 14-19. [Mardanyan G.V., Abugov S.A. *Klinicheskaja i jeksperimental'naja hirurgija*. Clinical and experimental surgery. – 2013. – N2. – P. 14-19. (in Russian)]
4. Меркулова М.С., Солодовников В.И., Коберская Н.Н. и др. Метод спиновой маркировки артериальной крови в оценке регионарного церебрального кровотока у пациентов с болезнью Альцгеймера // Неврологический журнал. – 2018. – Т.23, №6. – С. 290-298. [Merkulova M.S., Solodovnikov V.I., Koberskaya N.N. i dr. *Nevrologicheskij zhurnal*. Neurological Journal. – 2018. – V.23, N6. – P. 290-298. (in Russian)]
5. Морозова Т.Г., Симакина Е.Н. ASL-перфузия печени при магнитно-резонансной томографии у пациентов с вирусными гепатитами // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.19, №3. – С. 112-116. [Morozova T.G., Simakina E.N. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2020. – V.19, N3. – P. 112-116. (in Russian)]
6. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению // Нефрология. – 2012. – Т.16, №1. – С. 89-115. [Smirnov A.V., Shilov E.M., Dobronravov V.A. i dr. *Nefrologija*. Nephrology. – 2012. – V.16, N1. – P. 89-115. (in Russian)]
7. Жмуров Д.В., Парфентева М.А., Семенова Ю.В. Хроническая болезнь почек // Colloquium-journal. – 2020. – №12. – С. 28-34. [Zhmurov D.V., Parfenteva M.A., Semenova Yu.V., i dr. *Colloquium-journal*. Colloquium-journal. – 2020. – N12. – P. 28-34. (in Russian)]
8. Haller S., Zaharchuk G., Thomas D.L. i dr. Arterial Spin Labeling Perfusion of the Brain: Emerging Clinical Applications // Radiology. – 2016. – V.281, N2. – P. 337-356.
9. Ku M.K., Fernández-Seara M.A., Kober F. i dr. Noninvasive Renal Perfusion Measurement Using Arterial Spin Labeling (ASL) MRI: Basic Concept // Preclinical MRI of the Kidney Methods in Molecular Biology. – 2021. – V.2216. – P. 229-239.
10. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // American Journal of Kidney Diseases. – 2002. – V.39, N2. P. 1-266.
11. Wong E.C. An introduction to ASL labeling techniques // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2014. – V.40, N1. – P. 1-10.

Информация об авторах

Красова Анастасия Ивановна – врач-рентгенолог ОГБУЗ «Клиническая больница №1 г. Смоленска. E-mail: an.iv.krasova@gmail.com

Телеш Арина Александровна – аспирант кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-рентгенолог ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска. E-mail: arina.doc@yandex.ru

Морозова Татьяна Геннадьевна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-рентгенолог ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска. E-mail: t.g.morozova@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.24-006.6-073.756.8-076

3.1.25 Лучевая диагностика и терапия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.19 EDN: OTUUEJ

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ КАК СОВРЕМЕННЫЙ МЕТОД РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И КОНТРОЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

© Леднева В.С., Ульянова Л.В., Леднев С.А., Разуваева Ю.Ю., Юрова И.Ю.

*Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Россия, 394036, Воронеж, улица Студенческая, 10**Резюме*

Цель. Оценка возможностей КТВР для выявления ранних изменений в легких и мониторинг контроля эффективности терапии больных муковисцидозом, выявленных по результатам неонатального скрининга.

Методика. В исследуемую группу вошли 28 пациентов с муковисцидозом в возрасте от 1 мес. до 6 лет, диагноз которым установлен на основании результатов неонатального скрининга (из 34 пациентов основной группы). КТВР органов грудной клетки была сделана всем пациентам 1 группы при верификации диагноза в центре МВ (в возрасте пациентов от 4 до 6 мес.) и повторялась 2 раза в год в дальнейшем при плановых госпитализациях.

Результаты. На контрольной КТ-картине мы выявили убедительные и достоверные доказательства уменьшения активности воспалительного процесса, масштаба морфологических изменений, уменьшения степени поражения периферических отделов легких, при этом стандартная рентгенография не позволяла сделать подобных выводов. Поиск современных диагностических методов достоверной, объективной оценки состояния бронхолегочной системы у детей, и альтернативных показателей для оценки эффективности терапии у больных младше 6 лет является крайне актуальным

Заключение. Применение комплексной терапии в периоды обострений позволило улучшить параметры КТ у более 80% больных, при этом в течение двухлетнего мониторинга удалось сохранить стабильным состояние морфологических параметров (по данным КТВР) 68 % больных, что достоверно свидетельствует о убедительной эффективности проводимой терапии.

Ключевые слова: компьютерная томография, дети, лучевая диагностика, муковисцидоз, эффективность терапии

COMPUTED TOMOGRAPHY AS A MODERN METHOD OF EARLY DIAGNOSIS AND CONTROL OF THERAPY EFFECTIVENESS

Ledneva V.S., Ulyanova L.V., Lednev S.A., Razuvaeva Yu.Yu., Yurova I.Yu.

*Voronezh State Medical University, 10, Studentskaya St., 394036, Voronezh, Russia**Abstract*

Objective. Evaluation of the possibilities of CTVR for detecting early changes in the lungs and monitoring the effectiveness of therapy in patients with cystic fibrosis identified by the results of neonatal screening.

Methods. The study group included 28 patients with cystic fibrosis aged from 1 month to 6 years, who were diagnosed based on the results of neonatal screening (out of 34 patients in the main group). CT scan of the chest organs was performed in all patients of group 1 during diagnosis verification at the MV center (patients aged from 4 to 6 months) and was repeated 2 times a year later during planned hospitalizations.

Results. On the control CT picture, we found convincing and reliable evidence of a decrease in the activity of the inflammatory process, the scale of morphological changes, and a decrease in the degree of damage to the peripheral parts of the lungs, while standard radiography did not allow us to draw such conclusions. The search for modern diagnostic methods for reliable, objective assessment of the state of

the bronchopulmonary system in children, and alternative indicators for evaluating the effectiveness of therapy in patients younger than 6 years is extremely relevant.

Conclusion. The use of complex therapy during periods of exacerbations made it possible to improve CT parameters in more than 80% of patients, while during two-year monitoring it was possible to maintain a stable state of morphological parameters (according to CTVR) in 68% of patients, which reliably indicates the convincing effectiveness of the therapy.

Keywords: computed tomography, children, radiation diagnostics, cystic fibrosis, effectiveness of therapy

Введение

Поскольку поражения респираторной системы являются определяющими в прогнозе муковисцидоза, диагностика распространённости у степени поражения её чрезвычайно значима [1, 6]. Лучевых методов обследования на сегодняшний день существует множество, и задача лечащего врача – выбрать тот или те из них, которые позволяют оптимально ответить на поставленные вопросы с наименьшими временными и материальными затратами, наименьшим негативным воздействием на пациента. В связи с этим компьютерная томография на сегодняшний день единственный доступный и достоверный метод диагностики истинных диффузных патоморфологических изменений в легких при заболевании легких. Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки даёт возможность оценить прогрессирование и тяжесть поражения легких [1, 5, 6]. Муковисцидоз (Cystis Fibrosis, МВ) – самое распространенное тяжелое, генетически детерминированное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, патофизиологически характеризуется нарушением ионного транспорта в эпителии экзокринных желез жизненно важных органов и систем, имеющее обычно тяжелое течение и прогноз. Поражения респираторной системы являются определяющими в прогнозе муковисцидоза, диагностика распространённости у степени поражения её чрезвычайно значима [2-4]. Клинические проявления не всегда соответствуют тяжести поражения, поэтому они всегда дополняются функциональными рентгенологическими методами. По данным отечественных и зарубежных исследователей у 50% больных на обзорных рентгенограммах грудной клетки остаются нераспознанными бронхоэктазы и эмфизематозные изменения [1, 4].

Клинические проявления не всегда соответствуют тяжести поражения, поэтому они всегда дополняются функциональными рентгенологическими методами. Исследование функции внешнего дыхания является важным элементом характеристики только тяжести бронхолегочного поражения и оценки эффективности проводимой терапии [3]. Кроме того, оценка эффективности лечения, как правило, осуществляется у больных муковисцидозом старше 5 лет, в связи с тем, что они могут пройти функциональное обследование легких для объективной оценки результатов терапии. Детям, моложе 5 лет не представляется возможным оценить параметры функции внешнего дыхания (ФВД) в соответствии с установленным протоколом. Рентгенологическое исследование позволяет определить признаки муковисцидоза на рентгенограмме (низкое расположение диафрагмы, фиброзные изменения корней легких, расширение и выбухание легочной артерии, повышенная прозрачность периферических отделов легких, усиление и деформация легочного рисунка, его тяжистость и ячеистость), но все они являются лишь косвенными [2]. Необходимость непрерывного лечения ставит закономерный вопрос о поиске информативных методов диагностики МВ и способах динамического контроля за течением болезни, эффективностью терапии.

Лучевая диагностика патологии органов грудной клетки при МВ традиционно включает в себя оценку обзорных рентгенограмм. По данным отечественных и зарубежных исследователей у 50% больных на обзорных рентгенограммах грудной клетки (РГ) остаются нераспознанными бронхоэктазы и эмфизематозные изменения [1,4]. Бронхография с использованием контрастных веществ у больных муковисцидозом не применяется. В связи с этим компьютерная томография на сегодняшний день единственный доступный и достоверный метод диагностики истинных диффузных патоморфологических изменений в легких при этом заболевании [6]. Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки даёт возможность оценить прогрессирование и тяжесть поражения легких. Было проведено сравнительное клиническое исследование, основная цель которого – оценка возможностей КТВР для выявления ранних изменений в легких и мониторинг зарегистрированной патологии у пациентов.

Цель исследования – оценка возможностей КТВР для выявления ранних изменений в легких и мониторинг контроля эффективности терапии больных муковисцидозом, выявленных по результатам неонатального скрининга.

Методика

В исследуемую группу вошли 28 пациентов с муковисцидозом в возрасте от 1 мес. до 6 лет, диагноз которым установлен на основании результатов неонатального скрининга (из 34 пациентов основной группы). КТВР органов грудной клетки была сделана всем пациентам 1 группы при верификации диагноза в центре МВ (в возрасте пациентов от 4 до 6 мес.) и повторялась 2 раза в год в дальнейшем при плановых госпитализациях. Изменения органов грудной клетки на КТВР установлены у 26 из 28 пациентов основной группы (70,2%). Рентгенологические признаки патологии на обзорных рентгенограммах грудной клетки выявлены у 16 из 30 больных (53,3%), ($p < 0,05$). Цилиндрические центрально и периферически расположенные, малые и средние бронхоэктазы диагностированы у 14,2% больных 1-й группы, при этом в 50% случаев они сопровождались фиброзом. Рентгенография грудной клетки проводилась всем пациентам 2-й группы как при первичном обследовании, так и в динамике наблюдения ежегодно или чаще по показаниям. При анализе рентгенограмм грудной клетки у пациентов второй группы того же возраста признаков, указывающих на возможность подобных морфологических изменений не установлено ($p < 0,05$). Локализация бронхоэктазов – верхняя доля правого легкого, распространенность 1-3 сегмента.

Результаты исследования и их обсуждение

В исследуемую группу вошли 28 пациентов с МВ в возрасте от 1 мес. до 6 лет, диагноз которым установлен на основании результатов неонатального скрининга (из 34 пациентов основной группы). Результаты их мониторинга сравнивали с результатами наблюдения (ретроспективный анализ). КТВР органов грудной клетки была сделана всем пациентам 1 группы при верификации диагноза в центре МВ (в возрасте пациентов от 4 до 6 мес.) и повторялась 2 раза в год в дальнейшем при плановых госпитализациях. Изменения органов грудной клетки на КТВР установлены у 26 из 28 пациентов основной группы (70,2%). Рентгенологические признаки патологии на обзорных рентгенограммах грудной клетки (РГ) выявлены у 16 из 30 больных (53,3%) ($p < 0,05$). Цилиндрические центрально и периферически расположенные, малые и средние бронхоэктазы диагностированы у 14,2% больных 1й группы, при этом в 50% случаев они сопровождались фиброзом. Рентгенография грудной клетки проводилась всем пациентам 2 группы как при первичном обследовании, так и в динамике наблюдения ежегодно или чаще по показаниям. При анализе рентгенограмм грудной клетки у пациентов второй группы того же возраста признаков, указывающих на возможность подобных морфологических изменений не установлено ($p < 0,05$). Локализация бронхоэктазов – верхняя доля правого легкого, распространенность 1-3 сегмента.

При проведении КТВР имелась объективная возможность определить уровень поражения бронхов, что крайне затруднительно сделать рентгенологически. В наших исследованиях установлено поражение бронхов до 4 и 5 генерации у 27,8% пациентов основной группы. При этом уточнены морфологические изменения на уровне терминальных бронхиол, определялись узелковые уплотнения (ацинарные узелки) в периферической зоне повышенной прозрачности вокруг заполненных слизью бронхов у 17 больных (60,6%). Перибронхиальная инфильтрация оценивалась в сравнении с диаметром рядом расположенного сосуда. Легкая степень и среднетяжелая степень перибронхиальных утолщений проксимальных бронхов правого легкого на фоне бронхообструктивного синдрома диагностирована у 57,2% больных основной группы, на рентгенограмме у пациентов контрольной группы выявлен только бронхообструктивный синдром у 53,3% больных ($p < 0,05$). При этом следует учитывать и особую диагностическую ценность признака «перибронхиальной инфильтрации», так как именно эти изменения появляются на ранних стадиях заболевания и отражают наличие хронического инфицирования и

перибронхиального воспаления, а в дальнейшем – перспективу фиброза. Утолщение стенок проксимальных бронхов верхней доли правого легкого является первым признаком патологического процесса в легких при МВ. Мукоидные пробки выявлены у 21,5% больных 1 группы, данный признак рентгенологически не был установлен ни в одном случае ($p < 0,05$). Установить наличие мукоидных пробок бронхов на РГ практически невозможно, при этом данный симптом – основной механизм патогенетических изменений при МВ и его объективное подтверждение для диагностики заболевания на КТВР трудно переоценить. Наличие мукоидных пробок сопровождалось субсегментарными (40%) и сегментарными ателектазами (60%) у 8 больных (28,5%). На РГ подтверждены ателектазы на уровне сегментов у 10,0% больных ($p < 0,05$). Динамика изменений легких при повторных исследованиях на КТВР оценивалась на протяжении двух лет.

Анализ результатов контроля рентгенологических данных показал особенности качественных и количественных изменений на КТВР в зависимости от сроков проведения исследования КТВР, проведенной в периоде ремиссии через 1 месяц после завершения комплексной интенсивной терапии с использованием всего арсенала средств базисного и симптоматического лечения больных выявилось уменьшение мукоидных пробок в просвете бронхов у 26 из 28 пациентов (92,8%), у 25 больных (89,2%) сократилось количество ацинарных узелков. У 23 (82,1%) больных уменьшилась перибронхиальная инфильтрация, у 5 больных (62,5%) удалось ликвидировать ателектазы. На рентгенограммах грудной клетки отмечалось улучшение в те же контрольные сроки у 18 (61,3%) больных и связано было только с уменьшением признака бронхообструкции.

Таким образом, на контрольной КТ-картине мы выявили убедительные и достоверные доказательства уменьшения активности воспалительного процесса, масштаба морфологических изменений, уменьшения степени поражения периферических отделов легких, при этом стандартная рентгенография не позволяла сделать подобных выводов. Оценка результатов мониторинга КТ у больных 1 группы в течение двух лет наблюдения позволила сделать вывод о прогрессировании процесса, что в наших наблюдениях подтверждено у 9 больных (32%): 4 больных подтверждено незначительное ухудшение (14,2%), у 5 больных (17,8%) отмечалось значительное ухудшение – у 3 больных выявилось распространение бронхоэктазов, на непораженные ранее сегменты, у 2 из них появились кистозные бронхоэктазы, у всех 5 больных наблюдалось увеличение степени деформации бронхов, и появление фиброза. Все 5 пациентов были гомозиготами по *del F508* и имели хроническую колонизацию синегнойной инфекции.

Полученные результаты явились показанием к коррекции терапии. Общая оценка КТВР коррелировала с изменением оценки следующих показателей: бронхоэктазы, перибронхиальная инфильтрация, мукоидные пробки (r соответственно = 0,8; 0,9; 0,9; $p > 0,05$ во всех случаях). Изменения, зарегистрированные на РГ у 8 больных 2 группы (26,6%), оставались стабильными в течение 2 лет, однако у преобладающего большинства (73,6%) отмечалось ухудшение рентгенологической картины, что достоверно отличается от результатов рентгенологической динамики у больных 1 группы ($p < 0,05$). Таким образом, поиск современных диагностических методов достоверной, объективной оценки состояния бронхолегочной системы у детей, и альтернативных показателей для оценки эффективности терапии у больных младше 6 лет является крайне актуальным. В данной работе мы использовали оценки РГК И КТВР как объективные показатели первоначальных изменений в бронхолегочной системе и как параметры клинического эффекта у пациентов раннего возраста.

Заключение

Применение комплексной терапии в периоды обострений позволило улучшить параметры КТ у более 80% больных, при этом в течение двухлетнего мониторинга удалось сохранить стабильным состояние морфологических параметров (по данным КТВР) 68 % больных, что достоверно свидетельствует о убедительной эффективности проводимой терапии. По данным КТВР есть возможность своевременно выявить, определить основные морфологические признаки муковисцидоза у детей раннего возраста: выраженность и распространенность бронхоэктазов, перибронхиальной инфильтрации, мукоидных пробок, повреждение терминальных отделов бронхиального дерева, ателектазы, у детей первых месяцев жизни, что не представляется возможным сделать при стандартном рентгенологическом обследовании. КТВР позволяет

достоверно оценить прогрессирование или улучшение процесса в легких, правильно оценить клиническое состояние больного в целом и определить тактику адекватной терапии.

Литература (references)

1. Власов П. В. Лучевая диагностика заболеваний органов грудной полости. – М.: Видар, 2008. – 376 с. [Vlasov P.V. *Luchevaya diagnostika zabolevanii organov grudnoi polosti*. – Moscow: Vidar, 2008. – 376 p. (in Russian)]
2. Китаев В. М., Белова И.Б., Китаев С.В. Компьютерная томография в пульмонологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2019. – 144 с. [Kitaev V. M., Belova I.B., Kitaev S.V. *Komputernaya tomografiya v pulmonologii*. – Moscow: MEDpress, 2019. – 144 p. (in Russian)]
3. Леднева В.С., Ульянова Л.В., Неретина А.Ф. Использование компьютерной томографии органов грудной клетки для оценки морфологических изменений в бронхолегочной системе и эффективности терапии больных муковисцидозом, выявленных по результатам неонатального скрининга // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2013. – №2. – С. 389-393. [Ledneva V.S., Ulianova L.V., Neretina A. F. *Sistemnyi analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah*. System analysis and management in biomedical systems. – 2013. – N2. – С. 389-393 (in Russian)]
4. Леднева В.С., Ульянова Л.В., Талыкова М.И. Анализ микробного спектра мокроты у детей, больных муковисцидозом // Вопросы практической педиатрии. – 2016. – №5. – С. 18-21 [Ledneva V.S., Ulianova L.V., Talikova M.I. *Voprosi prakticheskoi pediatrii*. – 2016. – N5. – С. 18-21 (in Russian)]
5. Леднева В.С., Ульянова Л.В., Талыкова М.И., Бурдина Н.С. Прогнозирование динамики клинического течения муковисцидоза в различных возрастных группах // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2017. – №3. – С. 678-685. [Ledneva V.S., Ulianova L.V., Talikova M.I., Burdina N.S. *Sistemnyi analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah*. System analysis and management in biomedical systems. – 2017. – N3. – С. 678-685 (in Russian)]
6. Харченко В. П., Глаголев Н. А. Рентгеновская компьютерная томография в диагностике заболеваний легких и средостения. – М.: Медика, 2005. – 120 с. [Harchenko V.P., Glagolev N.A. *Rentgenovskaya komputernaya tomografiya v diagnostike zabolevanii legkih*. – Moscow: Medika, 2005. – 120 p. (in Russian)]

Информация об авторах

Леднева Вера Сергеевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой факультетской и паллиативной педиатрии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Россия. E-mail: lvsmmed@yandex.ru

Ульянова Людмила Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской и паллиативной педиатрии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. E-mail: lusha8722@yandex.ru

Леднев Сергей Александрович – аспирант кафедры инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. E-mail: sergeylednev242@gmail.com

Разуваева Юлия Юрьевна – аспирант кафедры факультетской и паллиативной педиатрии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. E-mail: peshkovayusya@yandex.ru

Юрова Ирина Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской и паллиативной педиатрии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. E-mail: yurova.i-yurova@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ОБЗОРЫ

УДК 616.98:576.858-06

3.1.20 Кардиология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.20 EDN: PGNOHM

НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ ПОСТКОВИДНОМ СИНДРОМЕ

© Кузьмин Е.В., Козырев О.А.

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

Резюме

Цель. Изучение патогенетических механизмов поражения сердца SARS-CoV-2, патогенеза аритмических осложнений при постковидном синдроме (long COVID), статистических данных о формах нарушений сердечного ритма при ПКС и их клинических проявлениях.

Методика. Литературный обзор отечественных и зарубежных научных источников по данной проблеме.

Результаты. В результате анализа литературных источников были выяснены патогенетические механизмы аритмий при постковидном синдроме (прямое повреждение миокарда, острый системный воспалительный ответ и цитокиновый шторм, несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его потреблением, ишемия вследствие атеросклеротических изменений коронарных артерий, электролитный дисбаланс). Наиболее часто встречаются такие аритмии при long COVID как синусовая тахикардия, фибрилляция предсердий. Реже возникают злокачественные нарушения сердечного ритма (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков).

Заключение. Сделан вывод, что существует непосредственная связь между COVID-19 и аритмическими осложнениями, являющимися довольно грозным проявлением long COVID.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, постковидный синдром, аритмии, POTS синдром

CARDIAC ARRHYTHMIAS IN POSTCOVID SYNDROME

Kuzmin E.V., Kozyrev O.A.

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

Abstract

Objective. To study the pathogenetic mechanisms of SARS-CoV-2 heart disease, the pathogenesis of arrhythmic complications in postcovid syndrome (long COVID), statistical data on the forms of cardiac arrhythmias in long COVID and their clinical manifestations.

Methods. A literary review of domestic and foreign scientific sources on this problem.

Results. As a result of the analysis of literature sources, the pathogenetic mechanisms of arrhythmias in long COVID were clarified (direct myocardial damage, acute systemic inflammatory response and cytokine storm, mismatch between myocardial oxygen demand and its consumption, ischemia due to atherosclerotic changes in coronary arteries, electrolyte imbalance). The most common arrhythmias in long COVID are sinus tachycardia, atrial fibrillation. Less often, malignant cardiac arrhythmias occur (ventricular tachycardia, ventricular fibrillation).

Conclusions. It is concluded that there is a direct connection between COVID-19 and arrhythmic complications, which are a rather formidable manifestation of long COVID.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, long COVID, arrhythmias, POTS syndrome

Введение

Пандемия коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19) оказалась довольно тяжёлым испытанием для мирового сообщества, которое потребовало огромных ресурсов здравоохранения

всего мира и общественного внимания. Возбудитель новой коронавирусной инфекции, SARS-CoV-2, представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относится к семейству Coronaviridae, роду Betacoronavirus [1].

Помимо COVID-19, новый коронавирус способен вызывать постковидный синдром (ПКС), также известный как «long COVID», который можно определить как последствия коронавирусной инфекции COVID-19. ПКС – это мультисистемный симптомокомплекс, который сохраняется более 12 недель после заражения [8] может развиться после тяжелой, легкой или даже бессимптомной инфекции SARS-CoV-2, как у взрослых, так и у детей. Установлено, что на фоне COVID-19 увеличивается смертность от сердечно-сосудистых осложнений. Одна из важных подгрупп сердечно-сосудистых осложнений – аритмические осложнения.

Цель исследования – изучить патогенетические механизмы поражения сердца SARS-CoV-2, патогенез аритмических осложнений при постковидном синдроме (long COVID), статистические данные о формах нарушений сердечного ритма при ПКС и их клинических проявлениях.

Методика

Выполнен обзор литературы с целью предоставления актуальной информации о частоте встречаемости отдельных форм нарушений сердечного ритма, механизмах влияния SARS-CoV-2 на сердце и развития аритмических осложнений при ПКС и POTS синдроме.

С помощью электронных ресурсов и баз PubMed, e-library и ключевых слов «SARS-CoV-2», «COVID-19», «постковидный синдром», «аритмии», «POTS синдром» найдено 125 систематических обзоров. Рассматривались только полнотекстовые версии. В литературном обзоре были представлены исследования, изучающие влияние новой коронавирусной инфекции на сердечно-сосудистую систему, степень тяжести поражения данной системы, течение аритмических последствий. Помимо этого в процессе обзора выявлена взаимосвязь ПКС с POTS синдромом. Список рассматриваемых источников сузился до 23.

Результаты исследования и их обсуждение

Обзор российских и зарубежных научных источников показал пять патогенетических механизмов разнообразных повреждений сердца при COVID-19.

Во-первых, происходит прямое повреждение миокарда, связанное с воздействием вируса на ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ-2), поскольку последний является рецептором и точкой входа в кардиомиоцит [1]. АПФ2 экспрессируется в большинстве тканей и находится на мембранах пневмоцитов II типа, энтероцитов тонкого кишечника, эндотелиальных клеток артерий и вен, гладкомышечных клеток в большинстве органов. Кроме того, АПФ2 обнаружен в клетках коры головного мозга, полосатого тела, гипоталамуса и ствола головного мозга [11]. Секвенирование одноядерной РНК продемонстрировало экспрессию АПФ2 в перикардах, кардиомиоцитах и фибробластах [15, 22]. Наличие острых микрососудистых повреждений подтверждает роль перикардов, показывающие высокую активность АПФ2. Для этого несколько групп исследователей использовали человеческие индуцируемые плюрипотентные стволовые клетки, срезы живой ткани и воссозданную сердечную ткань для моделирования инфекции SARS-CoV-2 [13, 19, 23], демонстрирующие экспрессию АПФ2 и прямую восприимчивость кардиомиоцитов к инфекции SARS-CoV-2 [17]. Во-вторых, наблюдается развитие острого системного воспалительного ответа и цитокинового шторма с высоким уровнем провоспалительных цитокинов в крови (IL-1, IL-6, IL-8, IFN γ , ФНО- α) [1]. В-третьих, повышается потребление кислорода миокардом из-за системной инфекции в сочетании с нарастающей гипоксией в крови из-за острого респираторного дистресс-синдрома [1]. В-четвертых, ишемическое повреждение на фоне атеросклеротических изменений коронарных артерий (либо коронарита) и коагулопатии, ассоциированной с COVID-19 [1]. В-пятых, электролитный дисбаланс (в частности, гипокалиемия), который развивается в результате воздействия вируса на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и способствует развитию тахикардий [1].

При постковидном синдроме, как предсердные, так и желудочковые аритмии могут быть вызваны прямой инвазией SARS-CoV-2 кардиомиоцитов [14], последующим снижением экспрессии и активности ACE2, приводящее к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и повышению в результате этого уровня ангиотензина II. Нарушения ритма также могут вызываться

активацией клеточных иммунных ответов, приводящей к гиперовоспалительному состоянию и увеличению продукции провоспалительных цитокинов. У тяжело больных пациентов с COVID-19 может развиваться состояние, называемое синдромом высвобождения цитокинов (СВЦ), клинически характеризующееся быстрым ухудшением респираторного статуса и ОРДС, сопровождающееся признаками полиорганной дисфункции или недостаточности, артериальными и венозными тромбозами и нарушениями гемодинамики, которые могут прогрессировать до шока. СВЦ у пациентов с COVID-19 биохимически характеризуется повышенным уровнем интерлейкина 6 (IL-6), интерлейкина 8 (IL-8), интерлейкина 12 (IL-12), моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1) [5], что делает их уязвимыми как для предсердных, так и для желудочковых аритмий.

Кроме того, активация иммунной системы приводит к снижению количества и активности Тreg-лимфоцитов, усилению набора и активации CD4 + CD28-нулевых Т-клеток и их дифференцировке в Th1-подтип хелперных Т-клеток, а также усилению симпатической активации (как в центральном, так и в периферическом уровне), что приводит к повышению уровня катехоламинов, что еще больше увеличивает вероятность развития предсердных и желудочковых тахикардий. Мерцательная аритмия (фибриляция предсердий, ФП) также может возникать в результате гипоксемии, острых изменений легочной артерии и гемодинамики правого желудочка вследствие острой тромбоэмболии легочной артерии или легочного сердца, изменения податливости и жесткости стенки предсердий из-за дисфункции микроциркуляторного русла и изменения перфузии и сократимости предсердий, а на более поздних стадиях - развитие фиброза предсердий. Гипоксемия может изменять функцию кальциевых каналов L-типа, влияя на фазу плато потенциала действия. Кроме того, гипоксемия, в конечном итоге, приводит к анаэробному метаболизму, который снижает внутриклеточный pH и влияет на продолжительность потенциала действия. Это вызывает ремоделирование проводящей ткани сердца и анизотропию из-за воздействия на белки соединения сердечных щелей коннексин 40 и коннексин 43, что приводит к предсердной и желудочковой аритмии. [21]. Мерцательная аритмия (de novo или рецидив ранее существовавшей PAF) из-за влияния кардиореспираторного нарушения на внутрисердечную гемодинамику и/или электрофизиологические свойства предсердных кардиомиоцитов, а также из-за развития вирусопосредованной воспалительной предсердной кардиомиопатии. Эта воспалительная кардиомиопатия характеризуется лимфоцитарной инфильтрацией в предсердных кардиомиоцитах, некрозом миокарда и микроангиопатическими изменениями в предсердной сосудистой сети. Кроме того, сообщалось о прямой вирусной инвазии и лимфоцитарной инфильтрации ганглиозных сплетений правого предсердия, что может предрасполагать к развитию ФП, а также к дисфункции синусового узла. Наконец, эндотелиальная активация клеток, а также активация различных элементов свертывания каскадом, может привести к распространенным тромбозам в легочных сосудах (как артериальным, так и венозным), а также в нетипичных местах, таких как правое ушко предсердия [6].

Патофизиологические механизмы, способствующие развитию ЖА у пациентов с COVID-19: ишемия из-за тромбоза мелких сосудов в миокарде и последующие изменения функции ионных каналов и метаболические изменения в ишемизированных миоцитах, а также удлинение интервала QT как из-за повышения уровня ИЛ-6, так и из-за применения препаратов, удлиняющих интервал QT. По результатам когортного исследования, проведенного Ахмедовым и соавторами с участием 9564 пациентов, было показано, что фибрилляция предсердий (ФП) наблюдалась у 17,6% пациентов с COVID-19, при этом у 12,5% пациентов выявлена впервые возникшая ФП. Внутриведомственная смертность пациентов с ФП, по данным этого исследования, была выше (54,3% в сравнении с 37,2%). Кроме того, впервые возникшая ФП была ассоциирована с госпитальной смертностью [2].

Однако калифорнийские исследователи (Cho et al.) приводят несколько другую статистику, касательно частоты ФП. Согласно этим данным, ФП встречается только в 11, 9%. При этом чаще всего при постковидном синдроме встречается синусовая тахикардия – в 39, 9% случаев [7]. У больных редко удаётся обнаружить злокачественные формы аритмий (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков) – от 0,7% до 1,4% случаев. Единственным существенным различием, которое они обнаружили между выжившими и не выжившими, была более высокая частота (58,3%) синусовой тахикардии у не выживших. Rakesh Gopinathannair и др. называют наиболее частым нарушением ритма ФП, поскольку их собственное исследование показали частоту данных аритмий – 21% (142 пациента из 683) [10].

Синусовая тахикардия является наиболее распространенным нарушением ритма у пациентов с инфекцией COVID-19 по нескольким причинам, таким как лихорадка, дыхательная

недостаточность / гипоксемия, нарушение гемодинамики, страх / беспокойство, боль и ряд других физических и эмоциональных симптомов [16]. Интересно то, что при тяжёлом течении коронавирусной инфекции учащение сердечного ритма не соответствует температуре тела и насыщению крови кислородом [9].

Существует большое число пациентов, сообщающих о сохраняющихся симптомах после заражения, называемых длительным COVID-12. Существует мнение, что длительные симптомы COVID-12 могут быть связаны с дисавтономией, определяемой как нарушение работы вегетативной нервной системы (ВНС) [4]. Наиболее распространенной сердечно-сосудистой дисавтономией среди молодых людей является синдром постуральной ортостатической тахикардии (POTS).

С точки зрения сердечно-сосудистой системы, существует связь между ортостатической непереносимостью, включая ортостатическую гипотензию и синдромом постуральной ортостатической тахикардии, с длительным COVID-19 [3]. Синдром постуральной ортостатической тахикардии характеризуется вегетативной дисфункцией, вызывающей различные симптомы, включая тахикардию после изменения позы. Патологический механизм синдрома постуральной ортостатической тахикардии остается неясным, но есть свидетельства аутоиммунитета, то есть аутоантител, активирующих адренергические и мускариновые рецепторы; гиперадренергическое состояние; периферическая денервация, подобная потере вкуса и обоняния, вызывающая скопление крови в нижних конечностях; и рефлекторная тахикардия [12, 20]. Исследования с помощью магнитно-резонансной томографии выявили поражения в среднем мозге, что позволяет предположить о важной роли центральной симпатической активации в возникновении ПОТС [18].

Выводы

1. Существует непосредственная связь между COVID-19 и аритмическими осложнениями, являющимися довольно грозным проявлением long COVID.
2. Патогенетические механизмы аритмий при постковидном синдроме (прямое повреждение миокарда, острый системный воспалительный ответ и цитокиновый шторм, несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его потреблением, ишемия вследствие атеросклеротических изменений коронарных артерий, электролитный дисбаланс) обуславливают возникновение доброкачественных аритмий при постковидном синдроме (синусовая тахикардия, фибрилляция предсердий). Вышеназванные нарушения сердечного ритма появляются значительно чаще, чем злокачественные (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков).
3. Аритмические осложнения COVID-19 помимо вышеописанных причин могут быть связаны с таким видом дисавтономии ВНС как POTS синдром.

Литература (references)

1. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Проценко Д.Д. и др. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2 // Судебная медицина. – 2020. – Т.6, №2 – С. 8-30. [Kogan E.A., Berezovskij Ju.S., Procenko D.D. i dr. *Patologicheskaja anatomija infekcii, vyzvannoj SARS-CoV-2 // Sudebnaja medicina.* – 2020. – V.6, N2 – P. 8-30. (in Russian)]
2. Ахмедов В.А., Ливзан М.А., Гаус О.В. COVID-19 и нарушения сердечного ритма – есть ли связь // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2022. – Т.3, №3 – С. 17-24. [Ahmedov V.A., Livzan M.A., Gaus O.V. *COVID-19 i narushenija serdechnogo ritma – est' li svjaz' // Juzhno-Rossijskij zhurnal terapevticheskoj praktiki.* – 2022. – V.3, N3 – P. 17-24. (in Russian)]
3. Buoite Stella A., Furlanis G., Frezza N.A. et al. Autonomic dysfunction in post-COVID patients with and without neurological symptoms: a prospective multidomain observational study // *Journal of Neurology.* – 2022. – V.269, N2 – P. 587-96.
4. Chadda K.R., Blakey E.E., Huang C.L., Jeevaratnam K. Long COVID-19 and Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome – Is Dysautonomia to Be Blamed // *Frontiers Cardiovascular Medicine.* – 2022. – V.9.

5. Chen T., Dai Zh., Mo P. et al. Clinical characteristics and outcomes of older patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a single-centered, retrospective study // The Journals of Gerontology Series A Biological Sciences and Medical-Sciences. – 2020. – V.75, N9 – P. 1788-1795.
6. Chen Q., Xu L., Dai Y. et al. Cardiovascular manifestations in severe and critical patients with COVID-19 // Clinical Cardiology. – 2020. – V.43, N7 – P. 796-802.
7. Cho J.H., Namazi A., Shelton R. et al. Cardiac arrhythmias in hospitalized patients with COVID-19: A prospective observational study in the western United States // PLoS One. – 2020. – V.15, N12. – P. 285-286.
8. Fernández-de-las-Peñas C. Long COVID: current definition // Infection. – 2022. – V.50 – P. 285-286.
9. Goette A., Patscheke M., Henschke Fr., Hammwöhner M. COVID-19-induced cytokine release syndrome associated with pulmonary vein thromboses, atrial cardiomyopathy, and arterial intima inflammation // TH Open. – 2020. – V.4, N3 – P. 271-279.
10. Gopinathannair R., Merchant F.M., Lakkireddy D.R. et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies // Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology. – 2020. – V.59, N2 – P. 1-8..
11. Kabbani N., Olds J.L. Does COVID19 infect the brain? If so, smokers might be at a higher risk // Molecular Pharmacology journal. – 2020. – V.97, №5 – P. 351-353.
12. Kharraziha I., Axelsson J., Ricci F. et al. Serum activity against G protein-coupled receptors and severity of orthostatic symptoms in postural orthostatic tachycardia syndrome // Journal of the American Heart Association. – 2020. – V.9, N15. – P. 1281-1285
13. Kwon Y., Nukala S.B., Srivastava S. et al. Detection of viral RNA fragments in human iPSC cardiomyocytes following treatment with extracellular vesicles from SARS-CoV-2 coding sequence overexpressing lung epithelial cells // Stem Cell Res Ther. 2020. – V.11, N1. – P. 1281-1285
14. Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H. et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases // JAMA Cardiol. – 2020. V.5, №11 – P. 1281-1285.
15. Ma S., Sun S., Li J. et al. Single-cell transcriptomic atlas of primate cardiopulmonary aging // Cell Res. – 2021. – V.31, N4 – P. 415-432.
16. Manolis A.S., Manolis A.A., Manolis T.A. et al. COVID-19 infection and cardiac arrhythmias // Trends in Cardiovascular Medicine. – 2020. – V.30, №8 – P. 451–460. DOI:.org/10.1016/j.tcm.2020.08.002.
17. Mina K., Chung M.D., COVID-19 and Cardiovascular Disease // Circulation Research. – 2021. – N128 – P. 1214-1236.
18. Raman B., Cassar M.P., Tunnicliffe E.M. et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge // EclinicalMedicine. – 2021. – №31. – P. 73-82.
19. Sharma A., Garcia G.Jr., Wang Y. Human iPSC-derived cardiomyocytes are susceptible to SARS-CoV-2 infection // Cell Rep Med. – 2020. – N1 – P. 1-8.
20. Stahlberg M., Reistam U., Fedorowski A. et al. Post-COVID-19 tachycardia syndrome: a distinct phenotype of post-acute COVID-19 syndrome // Am J Med. – 2021. – N134 – P. 1451-1456.
21. Pandat S., Zhu Zh., Fuentes-Rojas S., Schurmann P. Arrhythmias in COVID-19 // Methodist Debaque Cardiovasc J. – 2021. – V.17, N5 – P. 73-82.
22. Tucker N.R., Chaffin M., Bedi K.C.Jr. et al. Human Cell Atlas Lung Biological Network; Human Cell Atlas Lung Biological Network Consortium Members. Myocyte-specific upregulation of ACE2 in cardiovascular disease: implications for SARS-CoV-2-mediated myocarditis // Circulation. – 2020. – V.142, N7 – P. 708-710.
23. Yiangou L., Davis R.P., Mummery C.L. Using cardiovascular cells from human pluripotent stem cells for COVID-19 research: why the heart fails // Stem Cell Reports. – 2021. – V.16, N3 – P.385-397.

Информация об авторах

Кузьмин Евгений Викторович – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: evg.vikt.kuzmin@gmail.com

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.72-089.85

3.1.8 Травматология и ортопедия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.21 EDN: SHCZZJ

СОВРЕМЕННЫЕ СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕСТАБИЛЬНОСТИ БЕДРЕННОГО КОМПОНЕНТА ЭНДОПРОТЕЗА ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

© Варфоломеев Д.И.

*Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10**Резюме*

Цель. Изучить и проанализировать современную литературу, посвященную проблеме нестабильности бедренного компонента эндопротеза. Осветить вопросы профилактики и лечения пациентов с осложнениями механического характера.

Методика. Проведен анализ работ, включающих в себя отдельные клинические случаи, метаанализы, статьи, материалы конференций. Используются наиболее актуальные публикации последних лет баз данных Elibrary, Scopus, Ebsco, Pubmed, Wipo. Представлены собственные разработки для лечения осложнений механического характера. Выполнен сбор и систематизация данных отечественной и зарубежной литературы, посвященные проблеме нестабильности бедренного компонента эндопротеза.

Результаты. В статье представлены современные взгляды на профилактику и лечение пациентов с данной патологией. Освещены традиционные виды оперативных вмешательств, а также новые операции, разработанные в последнее время. Описаны малоинвазивные технологии, применяемые при лечении нестабильности ножки эндопротеза. Рассмотрены консервативные способы лечения.

Заключение. Нестабильность бедренного компонента эндопротеза является одним из наиболее частых осложнений эндопротезирования тазобедренного сустава. В последние годы отмечается неуклонный рост количества пациентов с данной патологией. На сегодняшний день разработано большое количество различных операций и имплантатов для лечения нестабильности ножки. Их применение в совокупности с индивидуальным подходом к лечению каждого пациента позволяет восстановить опороспособность конечности и улучшить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава, нестабильность, бедренный компонент эндопротеза

MODERN METHODS FOR TREATMENT OF INSTABILITY OF THE FEMORAL COMPONENT OF THE HIP JOINT ENDOPROSTHESIS

Varfolomeev D.I.

*Voronezh State Medical University named of N.N. Burdenko, 10, Studencheskaja St., 394036, Voronezh, Russia**Abstract*

Objective. To study and analyze the current literature devoted to the problem of instability of the femoral component of the endoprosthesis. To study the issues of prevention and treatment of patients with mechanical complications.

Methods. The analysis of papers, including individual clinical cases, meta-analyses, articles, and conference materials, was carried out. The most relevant publications of recent years from the Elibrary, Scopus, Ebsco, Pubmed, Wipo databases were used. Own developments for the treatment of mechanical complications were presented. The data of domestic and foreign literature, devoted to the problem of instability of the femoral component of the endoprosthesis, were collected and systematized.

Results. The article presents modern views on the prevention and treatment of patients with this pathology. Traditional types of surgical interventions are presented, as well as new operations developed

recently. Minimally invasive technologies, used in the treatment of endoprosthesis stem instability, are described. Conservative methods of treatment are considered.

Conclusion. Aseptic loosening of the femoral component is one of the most common complications of hip arthroplasty. A steady increase in the number of patients with this pathology has been observed in recent years. A large number of different surgeries and implants for the treatment of stem instability have been developed recently. Their use in combination with an individual approach to the treatment of each patient can restore the support ability of the limb and improve the quality of life of patients.

Keywords: revision hip arthroplasty, aseptic loosening, femoral stem

Введение

Операция эндопротезирования тазобедренного сустава является одной из наиболее эффективных при лечении заболеваний и травм тазобедренного сустава. Несмотря на все достижения в хирургической технике, наличие современных имплантатов, системы реабилитации после данного вмешательства, количество осложнений и неудовлетворительных результатов продолжает оставаться на достаточно высоком уровне. Постоянно увеличивается число первичных и, соответственно, ревизионных операций. При этом наиболее частой причиной повторных вмешательств является асептическая нестабильность компонентов эндопротеза. Данное осложнение остается большой проблемой для пациентов и хирургов. По данным Исмаэл А. и соавт., нестабильность компонентов эндопротеза является причиной ревизионных операций в 20-50,3% случаев. К основным причинам, приводящим к асептическому расшатыванию, относятся износ пары трения имплантата с формированием остеолита, развитие острого или хронического воспаления [9, 10, 18]. Существует мнение, что к нестабильности может приводить вялотекущая инфекция в области сустава. Ряд факторов способствует развитию асептического расшатывания компонентов. К ним относятся избыточная масса тела, курение, наличие сахарного диабета [29].

Диагностика нестабильности обычно основывается на клинических проявлениях боли в области бедра, усиливающейся при нагрузке, и рентгенологической картины. В настоящее время предпринимаются многочисленные попытки выявления и прогнозирования данного осложнения на основании лабораторных исследований. Для этого оценивают показатели иммунологического статуса, концентрацию белков (эндопептидаз) крови, а также специфических маркеров костного метаболизма [1, 6, 8]. В настоящее время предпринимаются попытки консервативной терапии нестабильности компонентов эндопротеза, однако, в большинстве случаев проводится хирургическое лечение [22].

Цель исследования – изучить и проанализировать современную литературу, посвященную проблеме нестабильности бедренного компонента эндопротеза. Осветить вопросы профилактики и лечения пациентов с осложнениями механического характера.

Методика

Проведен анализ работ, включающих в себя отдельные клинические случаи, метаанализы, статьи, материалы конференций. Используются наиболее актуальные публикации последних лет баз данных Elibrary, Scopus, Ebsco, Pubmed, Wipro

Результаты исследования и их обсуждение

Развитие нестабильности бедренного компонента эндопротеза сопровождается болью в области искусственного сустава или в области паха, бедра, а также разрушением костной ткани вокруг самой ножки. По данным Гуацаева М.С. и соавт., предыдущие оперативные вмешательства приводят к дефектам бедренной кости, при этом форма дефекта зависит от вида установленной ранее ножки [7]. В настоящее время разработаны различные классификации дефектов бедренной кости, одной из наиболее распространенных является классификация W.G. Paprosky (2004 г.). В ней выделяют 4 типа повреждений бедренной кости: I тип – минимальная потеря губчатой

костной ткани в области проксимального метаэпифиза бедренной кости, II тип – выраженная потеря губчатой кости в области метаэпифиза бедренной кости с возможным истончением и наличием кортикальных дефектов. III а тип характеризуется выраженным дефицитом костной ткани в области проксимального метаэпифиза бедренной кости, дефицитом костной ткани диафиза с сохранением кости в области истмуса более 4 см. При III б типе отмечается дефицит костной ткани в области перешейка с сохранением опороспособной кости менее 4 см. IV тип характеризуется выраженными разрушениями бедренной кости на протяжении диафиза с потерей опорной его функции [13]. На сегодняшний день разработано большое количество различных металлоконструкций для выполнения ревизионных операций. Выбор имплантата зависит в первую очередь от состояния костного ложа.

Каждому типу разрушений бедренной кости соответствуют определенные ревизионные оперативные вмешательства. В случаях незначительной потери костной ткани в области метаэпифиза Талако Т.Е. и соавт. предлагают использовать бесцементные или цементные бедренные компоненты – такие же, какие устанавливаются при первичном эндопротезировании. При II типе в дополнение целесообразно использование костной пластики измельченными костными аллотрансплантатами. У пациентов с III типом разрушений авторы предлагают применять ревизионные модульные ножки [14]. При массивных дефектах бедренной кости могут быть использованы онкологические эндопротезы, а также ревизионные ножки, фиксирующиеся в дистальной части при помощи винтов.

Основными задачами при ревизионных вмешательствах являются обеспечение надежной фиксации устанавливаемого имплантата, сохранение максимально возможного объема костной ткани и создание условий для ее ремоделирования [13]. Ревизия бедренного компонента может быть осуществлена как имплантатами цементной, так и бесцементной фиксации. Прочность фиксации костного цемента к склерозированной кости после удаления нестабильных ножек примерно в 5 раз ниже, чем к здоровой кости при первичном протезировании [12]. Частота расшатывания цементных ножек при ревизиях составляет порядка 26% в течение 10-15 лет [24]. В связи с этим, наиболее эффективное применение данных имплантатов отмечено при использовании импакционной костной пластики, которая применяется с 90-х годов прошлого столетия. Суть данного способа лечения нестабильности заключается в том, что в область дефекта бедренной кости с использованием специального набора инструментов вводится костная крошка. Она импактируется в зоны дефектов. Для того, чтобы избежать переломов бедренной кости, ее предварительно укрепляют металлической сеткой и серкляжами. Далее производится установка цементной ножки. Частота асептического расшатывания бедренных компонентов эндопротеза за 15 лет составляет порядка 10% [32]. По данным Iwasee T. и соавт., выживаемость цементных ножек при использовании импакционной костной пластики составляет 99%. [19]. Данный способ лечения обеспечивает ремоделирование костной ткани в области проксимального отдела бедренной кости и позволяет получить хорошие клинические результаты лечения [20]. Однако, он имеет свои недостатки. К ним относятся большое количество перипротезных переломов [25]. Нельзя не отметить высокую стоимость лечения, поскольку для костной пластики требуется наличие костного банка или дополнительная покупка биоматериала. Конечно, далеко не все лечебные учреждения в состоянии позволить себе применение данного метода лечения.

При ревизиях могут быть использованы длинные ножки цементной фиксации [17]. Они позволяют пациентам в раннем послеоперационном периоде давать полную нагрузку на оперированную конечность. Выживаемость таких ножек, по данным, Pallaver A. и соавт. в течение 10 лет составляет 95%. Авторы рекомендуют использовать данные бедренные компоненты у пожилых пациентов, что позволяет обеспечить их раннюю активизацию [26]. По данным Tyson Y, 10-летняя выживаемость цементных ножек, используемых при ревизионных вмешательствах, составляет 88%, бесцементных – 85%. При этом, несмотря на хорошие результаты как одних, так и других бедренных компонентов, цементные ножки чаще ревизуются по поводу нестабильности, а бесцементные – в связи с вывихами или инфекционными осложнениями [31]. Для лечения нестабильности ножки можно использовать имплантаты бесцементной фиксации. Они могут быть как модульными, так и цельными. Преимуществами использования модульных ножек является возможность восстановления оптимальной биомеханики в суставе и обеспечение максимального контакта с бедренной костью [21]. К их недостаткам можно отнести повышенный риск переломов металлоконструкции и развития фреттинг-коррозии [30].

Стандартные эндопротезы с проксимальной фиксацией могут быть использованы только при незначительных дефектах проксимального отдела бедренной кости. Длинные ревизионные

бедренные компоненты бесцементной фиксации обычно используются при выраженных разрушениях бедренной кости. Для обеспечения первичной стабильности такие ножки должны быть зафиксированы на протяжении 4-6 см в кости. Установка данных бедренных компонентов сопряжена с определенными трудностями. При разработке костно-мозгового канала возможны переломы бедренной кости. Одним из осложнений использования таких имплантатов является развитие «stress-shielding» синдрома.

При дефектах типа III B и IV (по классификация W.G. Paprosky, 2004) возможно применение длинных ножек с дистальным блокированием. Дистальное блокирование позволяет осуществить первичную фиксацию и ротационную стабильность. При выраженных дефектах бедренной кости могут быть использованы индивидуально изготовленные с помощью 3D печати имплантаты. Wang X. и соавт. описывают применение титанового фрагмента проксимального отдела бедренной кости и пластин, фиксированных к средней трети бедренной кости. Фрагмент восполнил дефицит проксимального отдела, а пластины, закрепленные при помощи серкляжей, усилили прочность средней трети бедренной кости. Авторы отмечают, что через 2 года после операции был достигнут хороший клинический и рентгенологический результат [33].

Как правило, при развитии нестабильности бедренного компонента эндопротеза, пациентам выполняют полноценное ревизионное вмешательство, при котором удаляют «старую ножку» и устанавливают новую. Данные операции являются травматичными, длительными, сопровождаются значительной кровопотерей и повышенным риском интра- и послеоперационных осложнений. При развитии нестабильности ножки она смещается в дистальном направлении. При этом повторного заклинивания бедренного компонента в кости и врастания, как правило, не происходит.

У пациентов с нестабильностью ножек цементной фиксации возможно использование малоинвазивных способов, не предполагающих ревизионного вмешательства. Malan D. предлагает выполнять таким больным операцию – вводить в полость вокруг ножки эндопротеза перкутанно костный цемент. Это обеспечивает стабильность бедренного компонента, однако, в случае его дистального смещения, не позволяет восстановить необходимые взаимоотношения в суставе [23]. Одной из проблем использования данного способа является то, что вокруг ножки формируются рубцы, которые заполняют пространство между ножкой и костью. Это препятствует правильному распространению введенного костного цемента вокруг ножки. Как правило, введение цемента осуществляется через несколько игл из набора для вертебропластики. За счет этого, после операции остаются отверстия в бедренной кости, снижающие ее прочность [27]. Для решения вышеописанных проблем при использовании технологии введения костного цемента вокруг ножки, автором был разработан способ лечения нестабильности бедренного компонента эндопротеза тазобедренного сустава [2]. Суть его заключается в том, что под ЭОП контролем просверливают отверстие в бедренной кости в проекции конца ножки эндопротеза. В полученное отверстие вставляют трубку, по которой в дистальном направлении вводят цемент и формируют цементную пробку. Через то же отверстие при помощи гибкого эндоскопа под визуальным контролем удаляют рубцовую ткань вокруг ножки (с использованием гибких разверток, дрельбуров) промывают канал и вводят костный цемент. В отверстие в бедренной кости можно вставить изогнутый толкатель и, прилагая им усилие к ножке эндопротеза вдоль ее оси, сместить ее в проксимальном направлении на необходимое расстояние.

Разработанный способ может быть использован у пациентов при расшатывании цементных ножек, когда имеются незначительные дефекты бедренной кости вокруг имплантата. Также его можно применять и при нестабильности бесцементных имплантатов. Это, конечно, несколько нарушает технику фиксации бесцементных ножек. Однако, у пациентов, которым невозможно выполнение полноценной ревизии, данный способ может обеспечить малоинвазивную и малотравматичную фиксацию бедренного компонента эндопротеза. Еще одним вариантом малотравматичного вмешательства при нестабильности ножки является так называемая «in-cement technique». Ее используют при нарушении контакта между бедренным компонентом и цементной мантией при условии ее целостности и надежной фиксации в костно-мозговом канале. В данном случае выполняют ревизионное вмешательство, удаляют ножку. Затем устанавливают на костный цемент такой же бедренный компонент меньшего размера в цементную мантию, которая расположена в канале бедренной кости. При отсутствии ножек меньшего размера возможна имплантация ножек другого производителя, подходящих по размерам [16]. По данным Quinlan J.F., при использовании данной техники у 51 больного получены хорошие результаты по шкале Харриса. Срок

наблюдения за пациентами составил 29,2 месяца, при этом рентгенологических и клинических признаков нестабильности у пациентов отмечено не было [28].

Челноков А.Н. и соавт. предлагают для лечения нестабильности ножки использовать интрамедуллярный штифт MetaDiaFix-PP [15]. Способ заключается в ретроградном введении штифта через коленный сустав и фиксации бедренного компонента эндопротеза в гильзе, расположенной на одном из концов штифта. Блокирование штифта в дистальном отделе кости осуществляется винтами. Способ предполагает индивидуальное изготовление штифта в зависимости от типа и размеров ножки установленного эндопротеза. Для того, чтобы упростить ретроградное введение штифта и соединение его с ножкой, автором были разработаны комплекты для эндопротезирования тазобедренного сустава. Они предназначены для лечения нестабильности бедренного компонента эндопротеза, а также перипротезных переломов. Первый комплект состоит из ножки, на конце которой имеется коннектор для соединения со штифтом [3]. При развитии нестабильности осуществляется ретроградное введение штифта и неподвижное соединение его с коннектором ножки. Затем осуществляется дистальное блокирование штифта, что обеспечивает стабильность получаемой системы штифт-бедренный компонент эндопротеза. Во втором комплекте дополнительно внутри ножки и штифта расположены каналы, представляющие собой единую систему подачи лекарственных средств или костного цемента [4]. Таким образом, после установки штифта в его канал можно ввести какие-либо биоматериалы, которые по системе каналов поступят в пространство вокруг ножки эндопротеза для стимуляции остеоинтеграции [11]. Таким же образом возможно обеспечить малоинвазивное введение костного цемента вокруг ножки эндопротеза.

В третьем комплекте для эндопротезирования тазобедренного сустава дополнительно внутри ножки была разработана система выдвижения винтов, расположенных внутри ножки. Винты выкручиваются из ножки в направлении перпендикулярном ее оси и обеспечивают фиксацию в бедренной кости (аналогично блокированию штифтов). Процесс выдвижения винтов осуществляется также малоинвазивно через отверстие в дистальном отделе бедренной кости, через которое производится установка штифта [5].

Таким образом, разработанные комплекты для эндопротезирования позволяют обеспечить малоинвазивное и малотравматичное лечение нестабильности ножки эндопротеза. Их использование расширяет возможности лечения данной патологии.

Заключение

На сегодняшний день разработано большое количество разнообразных имплантатов и способов лечения нестабильности ножки эндопротеза. Выбор того или иного бедренного компонента зависит от различных факторов, в первую очередь, от степени разрушения бедренной кости. Основной задачей хирурга при выполнении ревизии является сохранение максимального количества костной ткани для выполнения последующих вмешательств. Перспективными являются разработки малоинвазивных и малотравматичных способов лечения нестабильности бедренного компонента эндопротеза тазобедренного сустава.

Литература (references)

1. Брагина С.В. Современные возможности ранней лабораторной диагностики перипротезного остеолита как предиктора развития асептической нестабильности эндопротеза тазобедренного сустава (обзор литературы) // Гений ортопедии. – 2020. – Т.26 – №2. – С. 261-265. [Bragina S.V. *Genij Ortopedii*. The genius of orthopedics. – 2020. – V.26. – N.2. – P. 261-265. (In Russian)]
2. Варфоломеев Д.И. Способ лечения нестабильности бедренного компонента эндопротеза тазобедренного сустава // патент РФ на изобретение №2706976. Опубликовано 21.11.2019. Бюллетень №33. [Varfolomeev D.I. *Sposob lecheniya nestabil'nosti bedrennogo komponenta endoproteza tazobedrennogo sustava*. A method for treating instability of the femoral component of a hip joint endoprosthesis // Patent of Russian Federation N 2706976. Publication 21.11.2019. Bulletin N 33. (In Russian)]
3. Варфоломеев Д.И. Комплект для эндопротезирования тазобедренного сустава // патент РФ на изобретение №2591534. Опубликовано 20.07.2016. Бюллетень №20. [Varfolomeev D.I. *Komplekt dlya*

- endoprotezirovaniya tazobedrennogo sustava. Set for hip replacement // Patent of Russian Federation N2591534. Publication 20.07.2017. Bulletin N 20. (In Russian)]*
4. Варфоломеев Д.И. Комплект для эндопротезирования тазобедренного сустава // патент РФ на изобретение №2632759. Опубликовано 09.10.2017. Бюллетень №28. [Varfolomeev D.I. *Komplekt dlya endoprotezirovaniya tazobedrennogo sustava. Set for hip replacement // Patent of Russian Federation N2632759. Publication 09.10.2017. Bulletin N 28. (In Russian)]*
 5. Варфоломеев Д.И. Комплект для эндопротезирования тазобедренного сустава // патент РФ на изобретение № 2673980. Опубликовано 03.12.2018. Бюллетень №34. [Varfolomeev D.I. *Komplekt dlya endoprotezirovaniya tazobedrennogo sustava. Set for hip replacement // Patent of Russian Federation N2673980. Publication 03.12.2018. Bulletin N34. (In Russian)]*
 6. Габдулбарова А.Ф., Валеева Ф.В., Йылмаз Т.С. и др. Способ прогнозирования нестабильности эндопротеза // патент РФ на изобретение №2748272. Опубликовано 21.05.2021. Бюллетень №15. [Gabdulbarova A.F., Valeeva F.V., Iylmaz T.S. et al. *Sposob prognozirovaniya nestabil'nosti endoproteza. Method for predicting joint endoprosthesis instability // Patent of Russian Federation N2748272. Publication 21.05.2021. Bulletin N 15. (In Russian)]*
 7. Гуацаев М.С., Плиев Д.Г., Михайлов К.С. и др. Дизайн и хирургические методики имплантации ревизионных бедренных компонентов эндопротеза тазобедренного сустава при тотальных дефектах бедренной кости // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – №6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27147> (дата обращения: 21.01.2023). [Guacaev M.S., Pliiev D.G., Mihajlov K.S. i dr. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. Modern problems of science and education. – 1994. – N3. URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=27147 (date of application: 21.01.2023) (In Russian)]*
 8. Зар В.В., Шатохина С.Н., Зар М.В. Способ прогнозирования нестабильности протеза при эндопротезировании крупных суставов // патент РФ на изобретение №2723023. Опубликовано 08.06.2020. Бюллетень №16. [Zar V.V., Shatokhina S.N., Zar M.V. *Sposob prognozirovaniya nestabil'nosti proteza pri endoprotezirovanii krupnyh sustavov. Method for prediction of prosthesis instability in endoprosthesis replacement of large joints // Patent of Russian Federation N2723023. Publication 08.06.2020. Bulletin N16. (In Russian)]*
 9. Зверева К.П., Островский В.В., Марков Д.А. и др. Анализ выживаемости сохраняемого феморального компонента эндопротеза тазобедренного сустава при изолированном ацетабулярном ревизионном вмешательстве // Гений ортопедии. – 2021. – Т.27. – №5. – С. 521-526. [Zvereva K.P., Ostrovskiy V.V., Markov D.A. et al. *Genij Ortopedii. The genius of orthopedics. – 2021. – V. 27. – N.5. – P. 521-526. (In Russian)]*
 10. Исмаел А., Ткаченко А.Н., Хайдаров В.М. и др. Причины развития нестабильности компонентов эндопротеза после артропластики тазобедренного и коленного суставов (научный обзор) // Физическая и реабилитационная медицина. – 2022. – Т. 4. – № 3. – С. 73–81. [Ismael A., Tkachenko A.N., Hajdarov V.M. i dr. *Fizicheskaya i reabilitacionnaya medicina. Physical and rehabilitation medicine. – 2022. – V.4. – N3. – P. 73-81. (In Russian)]*
 11. Келдибаев М.С., Красильников А.А., Макаров С.А. и др. Стимуляция остеоинтеграции компонентов эндопротеза тазобедренного сустава коллагенсодержащим материалом // Кафедра травматологии и ортопедии. – 2018. – Т.1. – №31. – С. 23-27. [Keldibaev M.S., Krasil'nikov A.A., Makarov S.A. et al. *Kafedra travmatologii i ortopedii. The department of traumatology and orthopedics. – 2018. – V.1. – N.31. – P. 23-27. (In Russian)]*
 12. Максимов А.Л. Особенности ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава при асептической нестабильности компонентов (Обзор литературы) // Уральский медицинский журнал. – 2017. – Т.7. – №151. – С. 93-100. [Maksimov A.L. *Ural'skij medicinskij zhurnal. Ural Medical Journal. – 2017. – V.7. – N151. – P. 93-100. (In Russian)]*
 13. Сементковский А.В. Ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава при асептической нестабильности бедренного компонента эндопротеза (Обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. – 2011. – Т.1, №59. – С. 153-159. [Sementkovskij A.V. *Travmatologiya i ortopediya Rossii. Traumatology and Orthopedics of Russia. – 2011. – V.1, N59. – P. 153-159. (In Russian)]*
 14. Талако Т.Е. Особенности лечения пациентов с асептической нестабильностью бедренных компонентов эндопротезов тазобедренного сустава // Медицинские новости. – 2015. – № 7. – С. 53-56. [Talako T.E. *Medicinskie novosti. Medical news – 2015. – N7. – P. 53-56. (In Russian)]*
 15. Челноков А.Н., Пивень И.М., Бабушкин В.Н. и др. Лечение перипротезных переломов бедра методом интрамедуллярного удлинения ножки эндопротеза // Хирургия тазобедренного сустава. – 2012. – №1. –

- C. 122-130. [Chelnokov A.N., Piven' I.M., Babushkin V.N. i dr. *Hirurgiya tazobedrennogo sustava*. Hip joint surgery. – 2012. – N1. – P. 122-130. (In Russian)]
16. Berg A.J., Hoyle A., Yates E. et al. Cement-in-cement revision with the Exeter Short Revision Stem: A review of 50 consecutive hips // *Journal of clinical orthopaedics and trauma*. – 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2019.04.002>
 17. Harrison T., Jones H.W., Darrach C. et al. Long stem cemented revision arthroplasty for aseptic loosening in elderly patients produces good results, despite significant bone loss // *Hip international*. – 2013. – V.23. – N.1. – P. 54-59.
 18. Herry Y., Viste A., Bothorel H., et al. Long-term survivorship of a monoblock long cementless stem in revision total hip arthroplasty // *International orthopaedics*. – 2019. – V.43. – N10. – P. 2279-84.
 19. Iwase T., Otsuka H., Katayama N. et al. Impaction bone grafting for femoral revision hip arthroplasty with Exeter stem in Japan: An extended 10- to 15-year stem survival analysis of the previously reported series // *Journal of Orthopaedic Science*. – 2022. – P. 1-6.
 20. Khatun F., Gill D.F., Atrey A. et al. Exeter universal cemented femoral component. A 20-year follow-up study from a district general hospital // *Bone Joint Lett Journal*. – 2020. – V.102-B. – N.10. – P. 1319-23.
 21. Kobayashi K., Kidera K., Ito M. et al. Higher incidence of aseptic loosening caused by a lower canal filling ratio with a modified modular stem in total hip arthroplasty // *Journal of orthopaedic surgery and research*. – 2020. – N15. – P. 568.
 22. Konrad K., Sevcik K., Foldes K. et al. Therapy with pulsed electromagnetic fields aseptic loosening of total hip prostheses. A prospective study // *Clinical Rheumatology*. – 1996. – V.15. – N4. – P. 325-328.
 23. Malan D.F. Pinning down loosened prostheses: imaging and planning of percutaneous hip refixation. Dissertation. – Leiden., 2015. – 180 p.
 24. Mulroy W.F., Harris W.H. Revision total hip arthroplasty with use of so-called second-generation cementing techniques for aseptic loosening of the femoral component. A fifteen-year-average follow-up study // *Journal of bone joint surgery*. – 1996. – V.78. – N3. – P. 325-330.
 25. Ornstein E. et al. Early complications after one hundred and forty-four consecutive hip revisions with impacted morselized allograft bone and cement // *Journal of bone and joint surgery (Am.)*. – 2002. – V.84-A. – N8. – P. 1323-1328
 26. Pallaver A., Zwicky L., Bolliger L. et al. Long-term results of revision total hip arthroplasty with a cemented femoral component // *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. – 2018. – N.138. – P. 1609-1616.
 27. Prestat A.J., Dalili D., Rudel A. Percutaneous cementoplasty of periprosthetic loosening: can interventional radiologists offer an alternative to revision surgery? // *European Radiology*. – 2020. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07463-8>
 28. Quinlan J.F. In-cement technique for revision hip arthroplasty // *The journal of bone and joint surgery (Br)*. – 2006. – V.88-B. – N6. – P. 729-733.
 29. Schiffner E., Latz D., Thelen S. Aseptic Loosening after THA and TKA - Do gender, tobacco use and BMI have an impact on implant survival time? // *Journal of orthopaedics*. – 2019. – N.16. – P. 269-272.
 30. Schwarze J., Theil C., Gosheger G. et al. Promising results of revision total hip arthroplasty using a hexagonal, modular, tapered stem in cases of aseptic loosening // *PLoS ONE*. – 2020. – V.15. – N6: e0233035.
 31. Tyson Y., Rolfson O., Karrholm J., Hailer N.P., et al. Uncemented or cemented revision stems? Analysis of 2,296 first-time hip revision arthroplasties performed due to aseptic loosening, reported to the Swedish Hip Arthroplasty Register // *Acta orthopaedica*. – 2019. – V.90. – N5. – P. 421-426.
 32. Verspeek J.B., Nijenhuis T.A., Kuijpers M.F. What are the long-term results of cemented revision THA with use of both acetabular and femoral impaction bone grafting in patients younger than 55 years? // *Clinical orthopaedics and related research*. – 2021. – N.479. – P. 84-91.
 33. Wang X., Xu H., Zhang J. Using personalized 3D printed titanium sleeve-prosthetic composite for reconstruction of severe segmental bone loss of proximal femur in revision total hip arthroplasty: A case report // *Medicine*. – 2020. – V.99. – N.3. – e18784.

Информация об авторе

Варфоломеев Денис Игоревич – врач травматолог-ортопед, слушатель кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени акад. Н.Н. Бурденко». E-mail: d.i.burdenko@yandex.ru

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616-006 + 615.03

3.1.6 Онкология, лучевая диагностика

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.22 EDN: SLPHGJ

ЭВОЛЮЦИЯ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНОГО РАКА© Семенов Д.В.¹, Орлова Р.В.¹, Широкоград В.И.², Кострицкий С.В.²¹СПбГВЗ Городской Клинический Онкологический Диспансер, Россия, 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов 56²ГБУЗ г. Москвы Московская Городская Онкологическая больница №62, Россия, 143423, Московская область, пос. Истра, 27*Резюме*

Цель. Продемонстрировать основные принципы и дальнейшие направления исследования системной терапии первой линии у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком.

Методика. В работе использованы материалы полнотекстных статей, доступных на *Pub Med*.

Результаты. Приведен анализ результатов внедрения в клиническую практику таргетных препаратов, основанных на блокировании ангиогенеза, ингибирующие мишени рапамицина, а также препараты иммунотерапии. Обозначены пути изучения эффектов их комбинаций и направления дальнейших исследований.

Заключение. Понимание молекулярного профиля опухолевых клеток привело к разработке системных методов лечения, а изучение противоопухолевого иммунитета изменило клиническую картину болезни. Парадигма дважды менялась за последнее десятилетие, улучшая результаты лечения пациентов за счет использования комбинированных схем с применением ингибиторов контрольной точки и ингибиторов VEGF (акситиниб плюс пембролизумаб или авелумаб). В настоящее время подобные комбинации препаратов одобрены и входят в постоянно расширяющийся арсенал для терапии. Тем не менее, это вызывает потребность в обнаружении предикторов и прогностических биомаркеров, способных персонализировать лечение пациентов с целью повышения эффективности и снижения токсичности терапии.

Ключевые слова: метастатический рак почки, системная терапия, первая линия

EVOLUTION OF FIRST-LINE SYSTEMIC THERAPY FOR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA

Semenov D.V.¹, Orlova R.V.¹, Shirokorad V.I.², Kostritsky S.V.²¹Clinical Oncological Dispensary, 56, Veterans Ave, 198255, St. Petersburg, Russia²Oncological Hospital No. 62, 27, village Istra, 143423, Moscow region, Russia*Abstract*

Objective To demonstrate the basic principles and further directions of the study of first-line systemic therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma.

Methods. The work is based on materials of full-text articles available on Pub Med.

Results. The analysis of introduction into clinical practice of the targeted drugs blocking angiogenesis, inhibiting targets of rapamycin, as well as immunotherapy drugs is performed. The principles of studying the effects of their combinations and the directions of further research are outlined.

Conclusion. Understanding the molecular profile of tumor cells led to the development of systemic treatment methods, and the study of antitumor immunity changed the clinical picture of the disease. The paradigm has changed twice in the last decade, improving patient outcomes through the use of combined regimens using checkpoint inhibitors and VEGF inhibitors (axitinib plus pembrolizumab or avelumab). Currently, such combinations of drugs are approved and are part of an ever-expanding arsenal for therapy. Nevertheless, this raises the need for the detection of predictors and prognostic biomarkers capable of

personalizing the treatment of patients in order to increase the effectiveness and reduce the toxicity of therapy.

Keywords: metastatic renal cancer, systemic therapy, first line

Введение

В структуре онкологической заболеваемости населения Российской Федерации в 2019 г почечно-клеточный рак (ПКР) занимает 9-е ранговое место для обоих полов с показателем 3,93% от числа всех случаев злокачественных опухолей [1]. ПКР чаще встречается у мужчин, чем у женщин (соотношение 2:1), и средний возраст на момент обращения составляет около 60 лет [23]. Случаи случайного выявления ПКР учащаются, отчасти благодаря улучшенным методам визуализации, однако у 19,9 % больных с впервые выявленным РП в России была диагностирована 4 стадия заболевания [1].

Лечение метастатического ПКР (мПКР) является одной из важнейших проблем в современной клинической онкологии. В настоящий момент существует несколько видов лечения: 1) хирургическое лечение (включая операции на первичном опухолевом очаге и операции на метастазах); 2) лекарственная терапия (терапия таргетными препаратами, иммунотерапия, комбинированная иммуно-таргетная и иммуно-иммуно-терапия, терапия бисфосфонатами); 3) дистанционная лучевая терапия; 4) различные комбинации вышеописанных методов.

Стандартной терапией первой линии для пациентов с недавно диагностированным мПКР является системная терапия, однако она не всегда способна вызвать регресс либо стабилизацию процесса у пациента, что требует поиска факторов, способных повлиять на прогноз.

Нефрэктомия безусловно является стандартом при локализованном раке почки, исторически ее роль в лечении метастатического заболевания была менее определена. Ситуация изменилась после того, как проспективные исследования в начале 2000-х гг. показали преимущество циторедуктивной нефрэктомии (ЦНЭ) до начала системной терапии. Таким образом, хирургический метод стал важной частью в лечении пациентов с мПКР. В исследовании EORTC-30947 ЦНЭ в сочетании с иммунотерапией препаратами интерферона- α (IFN- α) сравнивалась с группой больных без выполнения ЦНЭ: общая выживаемость (ОВ) возросла на 10 месяцев в группе с ЦНЭ (17 против 7 месяцев) [16], аналогичные результаты были получены в исследовании SWOG 8949, которое продемонстрировало увеличение на 3 месяца ОВ в группе пациентов, леченных IFN- α 2b при добавлении ЦНЭ (11,1 против 8,1 месяца) [5]. Однако в последнее время роль ЦНЭ подвергается сомнению, особенно в эпоху таргетной терапии. В крупном рандомизированном исследовании III фазы сравнение эффективности сунитиниба в монорежиме или после ЦНЭ при мПКР [15] не продемонстрировало значимых различий, но у пациентов, имеющих промежуточный или плохой прогноз по IMDC [7]. Учитывая такие неоднозначные результаты, отбор пациентов играет решающую роль при решении о выполнении ЦНЭ при мПКР, и у правильно отобранных пациентов ЦНЭ по-прежнему представляет собой важный компонент лечения. Это особенно важно в отношении пациентов с медленно растущими метастазами, когда можно использовать длительные периоды наблюдения до прогрессирования, и на этом этапе эффективно использовать системную терапию [24].

Системная терапия

Улучшение понимания патогенеза мПКР произвело революцию в лечении дважды с 2005 г. Во-первых, возросло понимание жизненно важной роли ангиогенеза, способствующего разработки и внедрению ингибиторов VEGF, а затем – успех ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ).

Изменение гена-супрессора опухоли VHL на хромосоме 3 наблюдается в 90% случаев светлоклеточного ПКР [35]. Потеря функции гена VHL может привести к накоплению фактора, индуцируемого гипоксией (HIF). Повышенное накопление HIF приводит к выработке проангиогенных факторов, а именно VEGF, фактора роста тромбоцитов (PDGF) и фактора роста фибробластов (FGF) [21]. HIF также индуцирует активацию MET и AXL (проангиогенные факторы), которые поддерживают рост, инвазию опухолевых клеток и метастазирование [30]. Они также играют жизненно важную роль в развитии резистентности к лечению ингибиторами VEGF, возникающей в результате активации альтернативного пути ангиогенеза [9].

Одноагентные ингибиторы ангиогенеза. Сунитиниб в исследовании III фазы продемонстрировал значительное улучшение выживаемости без прогрессирования (МВБП) (11 месяцев по сравнению с 5 месяцами) в сравнении с лечением IFN- α , и частота объективного ответа (ЧОО) составила 31% по сравнению с 6% в пользу сунитиниба [18]. Хотя сунитиниб является стандартной терапией первой линии для пациентов с прогрессирующей почечно-клеточной карциномой, многие пациенты имеют врожденную резистентность к антиангиогенным препаратам [19].

Пазопаниб в плацебо-контролируемом исследовании III фазы улучшил выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пациентов благоприятного и промежуточного прогноза по IMDC, не получавших лечения или получавших цитокины. В подгруппе пациентов, ранее не получавших лечения, средняя ВБП составляла 11 месяцев по сравнению с 2,8 месяцами [31, 32].

При сравнении пазопаниба и сунитиниба в исследовании COMPARZ III фазы, пазопаниб оказался не хуже сунитиниба с аналогичными показателями ВБП и ОВ [16]. Однако частота нежелательных явлений и качество жизни была выше у пазопаниба: пациенты реже жаловались на утомляемость и ладонно-подошвенный синдром. В то же время сунитиниб чаще ассоциировался с тромбоцитопенией, но реже с повышением трансаминаз по сравнению с пазопанибом [16]. Учитывая сопоставимые профили эффективности и безопасности, и сунитиниб, и пазопаниб показаны в качестве препаратов первой линии у пациентов с благоприятным прогнозом по IMDC.

Кабозантиниб является пероральным тирозинкиназным ингибитором (ТКИ), который нацелен на рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) в дополнение к MET и AXL, одновременно подавляя метастазирование, ангиогенез и рост опухоли [40]. Его эффективность сравнивалась с сунитинибом в исследовании CABOSUN II фазы, в котором участвовали пациенты промежуточного и неблагоприятного прогноза по шкале IMDC [3]. По сравнению с сунитинибом, кабозантиниб продемонстрировал увеличение показателей не только ВБП (8,2 против 5,6 месяцев), но и ЧОО (33% против 12%), после чего кабозантиниб был одобрен в качестве варианта первой линии для лечения мПКР 19 декабря 2017 г. Среди нежелательных явлений кабозантиниба отмечали усталость, гипертензию, диарею, повышение трансаминаз, анорексию и ладонно-подошвенный синдром, как и у других ТКИ [3].

Ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (mTOR). Постоянно активированный сигнальный путь mTOR играет важную роль в онкогенезе ПКР. Путь mTOR может быть активирован раковыми клетками с помощью различных механизмов, включая потерю p53, мутации в компонентах PI3K и продукцию паракринного фактора роста, или через комплексы mTOR, такие как TSC1/2, PTEN, Lkb1. Ингибиторы mTOR, также известные как аналоги рапамицина, тормозят фосфорилирование mTOR, что приводит к измененной трансляции матричной РНК, которая кодирует белки, участвующие в выживании клеток, пролиферации клеток и ангиогенезе [6]. Темсиролиму, ингибитор mTOR, сравнивался с IFN- α в трехкомпонентном исследовании III фазы Global Advanced Renal Cell Carcinoma в первой линии с включением пациентов мПКР с плохим прогнозом. Пациенты на монотерапии темсиролиму продемонстрировала более высокую ОВ по сравнению с IFN- α , при этом добавление темсиролиму к IFN- α не привело к увеличению ОВ [8]. Темсиролиму эффективен и показан для применения у пациентов с промежуточным и особенно неблагоприятным прогнозом в первой линии системной терапии [10]. Другие одобренные методы системной терапии включают селективные моноклональные антитела, такие как бевацизумаб, направленные против VEGF, которые также ингибируют ангиогенез и, следовательно, препятствуют росту опухоли. [20]. Однако после благоприятных результатов исследований комбинации иммунотерапии (ипилиумаб плюс ниволумаб) и современного успеха комбинаций иммунотерапии с ингибиторами VEGF, роль некоторых из вышеупомянутых препаратов как отдельных агентов стала менее значима и эффективна только при определенных обстоятельствах, например, в случаях абсолютных противопоказаний к использованию иммунотерапии.

Иммунотерапия. Разработка новых иммунопрепаратов (ИП) произвела революцию в лечении мПКР. С точки зрения нормальной физиологии контрольные точки белка-1 запрограммированной гибели клеток (PD-1)/лиганда запрограммированной смерти-1 (PD-L1) и цитотоксического Т-лимфоцитов-ассоциированного антигена-4 (CTLA-4) ослабляют активацию Т-клеток и жизненно важны для поддержания иммунологического баланса между самозащитой и самотолерантностью [2]. Экспрессия белков контрольных точек, таких как PD-L1, опухолевыми клетками может способствовать развитию их иммунной толерантности, следовательно, блокаторы PD-1/PD-L1 и

CTLA-4 могут усиливать противоопухолевый ответ CD8 Т-клеток [39]. Несколько комбинаций ИП в настоящее время одобрены в качестве первой линии для лечения мПМКР.

Комбинированная терапия. CheckMate 214 было первым рандомизированным исследованием III фазы, демонстрирующим клиническую активность комбинированной терапии с ИП у пациентов промежуточного или неблагоприятного прогноза по шкале IMDC [20]. В этом исследовании сравнивалась комбинация ипилимумаба (Ипи) (ингибитор гликопротеина цитотоксических Т-лимфоцитов 4- анти-CTLA-4) и ниволумаба (Ниво) (анти-PD-1 ингибитор) в сравнении с сунитинибом. ЧОО составила 42% против 27% в пользу комбинации по сравнению с сунитинибом. Медиана ОВ все еще не была достигнута через 30 месяцев [33] при назначении комбинации, и оказалось, что увеличение ВВП наблюдается у пациентов промежуточного и неблагоприятного прогноза [33]. Сунитиниб показал более высокую ЧОО (29% против 52%) и ВВП (15,3 против 25,1 месяцев) у пациентов из группы благоприятного прогноза по сравнению с комбинированной терапией, однако через 30 месяцев наблюдения различия выровнялись с ЧОО 39 % против 50% и ВВП 13,9 против 19,9 месяцев. В исследовании, продолжавшемся в течение 42 месяцев, [35] медианы ОВ оставались высокими как для пациентов, получавших комбинацию, так и для больных с монотерапией ингибиторов тирозинкиназ, в том числе у пациентов промежуточного и неблагоприятного прогноза. ЧОО комбинации оставалась более высокой в когорте, получавшей ипилимумаб/ниволумаб (ЧОО 42%). У 35% пациентов не наблюдалось прогрессирования при использовании комбинации ипилимумаб/ниволумаб, (в группе получавших сунитиниба всего у 13%). Среди пациентов с благоприятным прогнозом ЧОО высокий при приеме сунитиниба даже через 42 месяца наблюдения (54% против 29%); однако больше пациентов достигли полной ремиссии при комбинации Ипи+Ниво (13% против 6%). Ответы на комбинированную терапию устойчивее, чем на сунитиниб во всех группах прогноза по шкале IMDC, и ВВП стабилизируется при комбинации у пациентов из группы благоприятного прогноза. Это 42-месячное наблюдение является самым длительным среди всех испытаний III фазы комбинированной иммунотерапии в качестве терапии первой линии для мПМКР.

Несмотря на вопросы о надлежащем отборе пациентов, с учетом различных исходов в разных группах риска IMDC, это исследование бросило вызов парадигме лечения первой линии ТКИ VEGF при мПМКР, продемонстрировав превосходство ипилимумаба в сочетании с ниволумабом над сунитинибом [20]. Было обнаружено, что профиль токсичности комбинированной терапии значительно отличается от профиля сунитиниба, при этом чаще наблюдались нежелательные реакции, связанные с иммунными реакциями, таких как гепатит, колит, сыпь, недостаточность надпочечников, нефрит, пневмонит и диабет, что потребовало терапии высокими дозами глюкокортикоидов (40 мг преднизона в день или эквивалент) у 35% [20]. Кроме того, в настоящее время эта комбинация перспективна при мПМКР с саркоматоидной дифференцировкой, которая является агрессивной формой ПКР с неблагоприятным прогнозом. Клетки данного гистологического варианты экспрессируют PD1/PD-L1 гораздо интенсивнее, светлоклеточный вариант ПКР [9].

В ретроспективном анализе CheckMate 214 в 2019 г. комбинация ипилимумаба и ниволумаба продемонстрировала многообещающую эффективность (ЧОО 56,7% против 19,2% в группе сунитиниба). Также было продемонстрировано увеличение ОВ (медиана ОВ 31,2 месяца по сравнению с 13,6 месяцами) [13]. На основании этих обнадеживающих результатов эксперты пришли к единому мнению о целесообразности использования ниволумаба в сочетании с ипилимумабом при лечении саркоматоидного ПКР.

В исследовании III фазы с участием не получавших лечения пациентов с мПМКР комбинированная терапия авелумабом (еще одно антитело против PD-L1) и акситинибом (селективный ингибитор тирозинкиназы рецепторов фактора роста эндотелия сосудов) по сравнению с сунитинибом продемонстрировала значительную пролонгацию ВВП. (13,8 месяцев по сравнению с 7,2 месяцами) у пациентов с PD-L1-положительными опухолями. Пациенты с PD-L1-положительными опухолями имели ЧОО 55,2% при приеме авелумаба и акситиниба и 25,5% при приеме сунитиниба [19]. После этих результатов FDA одобрило авелумаб в сочетании с акситинибом для лечения мПМКР в первой линии пациентов 14 мая 2019 г.

Было проведено исследование II фазы атезолизумаба (ингибитор PD-L1) с бевацизумабом (ингибитор ангиогенеза) или без него в сравнении с сунитинибом при мПМКР у пациентов, ранее не получавших лечения. Атезолизумаб в сочетании с бевацизумабом продемонстрировал эффективную противоопухолевую активность в PD-L1-положительных опухолях, что побудило начать исследование комбинированной терапии атезолизумабом с бевацизумабом в большом

исследовании III фазы IMmotion151 [1119]. В этом исследовании сравнивали комбинацию атезолизумаба с бевацизумабом с сунитинибом с участием 915 ранее не получавших лечения пациентов мПКР. У PD-L1-положительной когорты средняя ВВП составила 11,2 месяца в группе атезолизумаб плюс бевацизумаб по сравнению с 7,7 месяцами в группе сунитиниба. ЧОО составила 43% в группе атезолизумаб плюс бевацизумаб по сравнению с 35% в группе сунитиниба. В целом, 24 (5%) пациента в группе атезолизумаб - бевацизумаб и 37 (8%) в группе сунитиниба имели связанные с лечением побочные эффекты всех степеней, которые привели к отмене препаратов [19, 29].

Комбинация атезолизумаба и бевацизумаба не одобрена FDA в качестве терапии первой линии при несветлоклеточном ПКР. Оценка эффективности этой комбинации при терапии саркоматоидного ПКР показала, что у пациентов с саркоматоидной гистологической дифференцировкой, медиана ВВП составляла 8,3 по сравнению с 5,3 месяцами в группе атезолизумаба – бевацизумаб по сравнению с сунитинибом, а медиана ОВ не была достигнута для комбинации по сравнению с 15,0 месяцами в группе сунитиниба. Комбинация также продемонстрировала более высокую ЧОО – 49% по сравнению с 14% для сунитиниба. Следует отметить, что PD-L1-положительные опухоли чаще встречаются в саркоматоидных, чем несаркоматоидных опухолях [19, 26].

Пембролизумаб – моноклональное антитело против PD-1, которое имеет значительное молекулярное сходство с ниволумабом. В недавних исследованиях пембролизумаб продемонстрировал обнадеживающую противоопухолевую активность в качестве монотерапии [14, 19], а также в комбинации с акситинибом [2, 19]. В Ib фазе исследования по подбору дозы и определению максимальной дозы было показано, что данная комбинация переносима пациентами и обладает хорошим противоопухолевым эффектом. При монотерапии акситинибом в качестве первой линии медиана ВВП составляла 10–15 месяцев [2519]. Пембролизумаб продемонстрировал обнадеживающие результаты в режиме монотерапии: в исследовании II фазы ЧОО составил 38% во всех группах прогноза, а пациенты промежуточного/неблагоприятного прогноза даже 42% и 50%, при условии, PD-L1-положительной опухоли [14, 19].

Совсем недавно противоопухолевая эффективность комбинации пембролизумаба и акситиниба была дополнительно изучена с сунитинибом в большом исследовании III фазы (KEYNOTE-426), включившим 861 пациента с несветлоклеточным мПКР. Результатом было признание комбинации пембролизумаба и акситиниба более эффективной за счет повышения ОВ и ВВР (15,1 против 11,1 месяцев), а также более высокого ЧОО (59,3%). Последний показатель для данной комбинации оказался даже выше, чем в других, например, составил ЧОО 51,4% для комбинации авелумаба и акситиниба [1919] и 39% для комбинации ниволумаба и ипилимумаба [2019]. Следует принимать во внимание, что более высокий ЧОО для комбинации пембролизумаба и акситиниба, отмеченная в KEYNOTE-426, может быть связан с преобладанием пациентов с благоприятным прогнозом по сравнению с другими исследуемыми комбинациями. Тем не менее, изучаемая комбинация доказала свою эффективность во всех прогностических группах, что послужило поводом для утверждения этой комбинации FDA 19 апреля 2019 г.: руководство NCCN рекомендует комбинацию пембролизумаба и акситиниба в качестве терапии первой линии у пациентов с благоприятным, промежуточным и неблагоприятным прогнозом по шкале IMDC. Учитывая возможность применения во всех группах риска IMDC, комбинация пембролизумаба и акситиниба в настоящее время является новым стандартом лечения мПКР.

Для пациентов промежуточного и неблагоприятного прогноза остается проблема выбора между комбинациями ниволумаб плюс ипилимумаб и пембролизумаб плюс акситиниб. Кроме того, аналогично комбинации ипилимумаб плюс ниволумаб, комбинация пембролизумаба и акситиниба показала лучшие результаты по сравнению с сунитинибом у пациентов промежуточного и неблагоприятного прогноза с саркоматоидным компонентом опухоли. Исследовательский анализ продемонстрировал улучшение ВВП, ОВ и полный ответ у 11,8% против 0% в группе комбинированной терапии [19]. Комбинация ипилимумаб плюс ниволумаб имеет самый длительный период наблюдения среди всех испытаний III фазы комбинированной иммунотерапии при лечении на первой линии мПКР. При выборе комбинации у пациентов промежуточного и неблагоприятного прогноза необходимо учитывать ожидаемую токсичность, противопоказания к каждой терапии и предшествующую историю аутоиммунных состояний. Так повышение трансаминаз 3 или 4 степени при применении пембролизумаба и акситиниба наблюдалось намного чаще, чем при монотерапии любым из этих препаратов [19, 28]. Таким образом, тщательный

подбор препаратов для пациентов будет разумным, исходя из профилей побочных эффектов каждой схемы лечения.

Новые направления изучения влияния системной терапии 1 линии мПКР. В настоящее время пристальное внимание уделяется не только оценке эффективности комбинаций для лечения мПКР, но и определение групп пациентов, у которых комбинации дадут наибольший эффект, а также определение оптимальной последовательности назначения препаратов. В исследовании III фазы ниволумаба и ипилимумаба с VEGF TKI кабозантинибом при мПКР PDIGREE (NCT03793166) [36], пациенты начинают лечение с индукционной терапии ниволумабом и ипилимумабом. Затем на основании радиологического контроля через 3 месяца, пациенты с мПКР получают в поддерживающем режиме ниволумаб каждые 4 недели, пациенты с прогрессированием заболевания переходят на кабозантиниб ежедневно, а пациенты с полным ответом рандомизировались на принимающих ниволумаб каждые 4 недели и кабозантиниб ежедневно плюс ниволумаб каждые 4 недели с оценкой ОВ в качестве основной конечной точки. Другое исследование III фазы (COSMIC-313, NCT03937219) [37] направлено на изучение тех же препаратов, тестирование эффективности «триплексного» режима кабозантиниба в комбинации с ниволумабом и ипилимумабом по сравнению с комбинацией ниволумаба и ипилимумаба (плюс плацебо) с оценкой ВВП. CheckMate 9ER (NCT03141177) – еще одно исследование, в котором сравнивали кабозантиниб плюс ниволумаб и сунитиниб в качестве первой линии у пациентов с ранее нелеченым распространенным или мПКР [38]. CLEAR 307, исследование III фазы (NCT02811861) с тремя группами терапии, в котором используют другой TKI (ленватиниб) и сравнивают его эффективность и безопасность в комбинации с эверолимусом или пембролизумабом в сравнении с одним сунитинибом в терапии первой линии пациентов с мПКР [29]. Titan RCC (NCT02917772) – это клиническое исследование II фазы индивидуального подхода к иммунотерапии с применением ниволумаба у больных с распространенным ПКР или мПКР. Это исследование направлено на оптимизацию терапии, основанную на усилении субоптимальных ответов с помощью «бустеров» иммунотерапии у пациентов [6].

Заключение

С начала XXI века был достигнут огромный прогресс в лечении мПКР. Понимание молекулярного профиля опухолевых клеток привело к разработке системных методов лечения, а изучение противоопухолевого иммунитета изменило клиническую картину болезни. Парадигма дважды менялась за последнее десятилетие, улучшая результаты лечения пациентов за счет использования комбинированных схем с применением ингибиторов контрольной точки и ингибиторов VEGF (акситиниб плюс пембролизумаб или авелумаб). В настоящее время подобные комбинации препаратов одобрены и входят в постоянно расширяющийся арсенал для терапии. Тем не менее, это вызывает потребность в обнаружении предикторов и прогностических биомаркеров, способных персонализировать лечение пациентов с целью повышения эффективности и снижения токсичности терапии.

Литература (referenes)

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). / под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – 252 с. [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2019 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). / pod red. A.D. Kaprin, V.V. Starinskij, G.V. Petrova. – М.: MNIOI im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii, 2020. – 252 p. (in Russian)]
2. Atkins M.B., Plimack E.R., Puzanov I., et al. Axitinib in combination with pembrolizumab in patients with advanced renal cell cancer: a non-randomised, open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial. // Lancet Oncology. – 2018. – V.19, N3. – P.405-415.
3. Bi K., He M.X., Bakouny Z. et al. Tumor and immune reprogramming during immunotherapy in advanced renal cell carcinoma. // Cancer Cell. – 2021. – V.39, N5. – P.649-661.e5.

4. Choueiri T.K., Halabi S., Sanford B.L., et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the alliance A031203 CABOSUN trial. // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2017. – V. 35, N 6. P. – P. 591-597.
5. Flanigan R.C., Salmon S.E., Blumenstein B.A., et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. // *The New England journal of medicine*. – 2001. – V. 345, N. 23. P. 1655-1659.
6. Grimm, M., Esteban, E., Barthélémy, P. et al. Efficacy of nivolumab/ipilimumab in patients with initial or late progression with nivolumab: Updated analysis of a tailored approach in advanced renal cell carcinoma (TITAN-RCC). // *Journal of Clinical Oncology*. – 2021. –V.39, N.15 (suppl). – P. 4576-4576.
7. Gui Y., Dai C. mTOR Signaling in Kidney Diseases. *Kidney360*. – 2020. – V.1, N.11. – P.1319-1327.
8. Heng D.Y., Xie W., Regan M.M. et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. // *Lancet Oncology*. – 2013. –V.14, N 2. – P.141-148.
9. Hudes G., Carducci M., Tomczak P., et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. // *New England journal of medicine*. – 2007. – V.356, N. 22. – P.2271-2281.
10. Joseph R.W., Millis S.Z., Carballido E.M., et al. PD-1 and PD-L1 expression in renal cell carcinoma with sarcomatoid differentiation. // *Cancer immunology research*. – 2015. – V.3. N.12. –P.1303-1307.
11. Kapoor A. First-line treatment options in metastatic renal cell cancer. // *Canadian Urological Association journal*. – 2016. –V.10, N,11-12, Suppl 7. – P236-238.
12. McDermott D.F., Atkins M.B., Motzer R.J., et al. A phase II study of atezolizumab (atezo) with or without bevacizumab (bev) versus sunitinib (sun) in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients (pts). // *Journal of Clinical Oncology*. – 2017. – V.35 (6 suppl). – P.431.
13. McDermott D.F., Choueiri T.K., Motzer R.J., et al. CheckMate 214 post-hoc analyses of nivolumab plus ipilimumab or sunitinib in IMDC intermediate/poor-risk patients with previously untreated advanced renal cell carcinoma with sarcomatoid features. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – V.37 (15suppl). – P. 4513.
14. McDermott D.F., Lee J-L., Szczylik C., et al. Pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in advanced clear cell renal cell carcinoma (accRCC): results from cohort A of KEYNOTE-427. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2018. – V.36 (15 suppl). – P. 4500.
15. Méjean A., Ravaud A., Thezenas S., et al. Sunitinib Alone or After Nephrectomy for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: Is There Still a Role for Cytoreductive Nephrectomy? // *European Urology*. – 2021. – V.80, N.4. – P.417-424.
16. Mickisch G.H., Garin A., van Poppel H., et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. // *Lancet*. – 2001. – V.358, N. 9286. – P.966-970.
17. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D., et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. // *New England journal of medicine*. – 2013. – V.369, N. 8. – P.722-731.
18. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P., et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. // *New England journal of medicine*. – 2007, V.356, N.2. – P.115-124..
19. Motzer R.J., Penkov K., Haanen J., et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. // *New England journal of medicine*. – 2019. – V.380, N.12. – P.1103-1115.
20. Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F., et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. // *New England journal of medicine*. – 2018. – V.378, N.14. – P.1277-1290.
21. Nabi S., Kessler E.R., Bernard B., et al. Renal cell carcinoma: a review of biology and pathophysiology. // *F1000Research*. – 2018. –V.7. – P.307.
22. Qin .S., Li A., Yi M, et al. Recent advances on anti-angiogenesis receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. // *Journal of Hematology & Oncology*. – 2019. – V.12, N.1. – P.:27. doi: 10.1186/s13045-019-0718-5.
23. Rini B.I., Campbell S.C., Escudier B. Renal cell carcinoma. // *Lancet*. – 2009. –V.373, N.9669. – P.:1119-1132.
24. Rini B.I., Dorff T.B., Elson P, et al. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. // *Lancet Oncology*. – 2016. – V.17, N 9. – P:1317-1324. doi:10.1016/S1470-2045(16)30196-6.
25. Rini B.I., Melichar B., Ueda T., et al. Axitinib with or without dose titration for first-line metastatic renal-cell carcinoma: a randomised double-blind phase 2 trial. // *Lancet Oncology*. –2013. –V.14, N.12 – P.1233-1242.
26. Rini B.I., Motzer R.J., Powles T., et al. Atezolizumab (atezo)+ bevacizumab (bev) versus sunitinib (sun) in pts with untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC) and sarcomatoid (sarc) histology: iMmotion151 subgroup analysis. // *Journal of Clinical Oncology*. –2019. –V.37 (15 suppl). – P. 4512.
27. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V., et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): outcomes in the combined IMDC intermediate/poor risk

- and sarcomatoid subgroups of the phase 3 KEYNOTE-426 study. // American Society of Clinical Oncology. – 2019. – V. 37 (15 suppl). – P: 4500.
28. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V., et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. // New England journal of medicine. – 2019. – V.380, N12. – P.1116-1127.
29. Rini B.I., Powles T., Atkins M.B., et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. // Lancet. – 2019. – V. 393, N10189. – P.2404-2415.
30. Robert Motzer, M.D., Boris Alekseev, M.D., Sun-Young Rh. et al Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma // New England journal of medicine. – 2021. – V. 384. – P. 1289-1300.
31. Shulman M., Shi R., Zhang Q. Von Hippel-Lindau tumor suppressor pathways & corresponding therapeutics in kidney cancer. // Journal of Genetics and Genomics. – 2021. – V.48, N7. – P.552-559.
32. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J., et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. // Journal of Clinical Oncology. – 2010. –V.28, N6. –P.1061-1068. .
33. Sternberg C.N., Hawkins R.E., Wagstaff J., et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. // European Journal of Cancer. – 2013. – V.49, N.6. – P.1287-1296.
34. Tannir N.M., Frontera O.A., Hammers H.J., et al. Thirty-month follow-up of the phase III CheckMate 214 trial of first-line nivolumab + ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). // Journal of Clinical Oncology. – 2019, V. 37 (7 suppl). – P. 547.
35. Tannir N.M., McDermott D.F., Escudier B., et al. Overall survival and independent review of response in CheckMate 214 with 42-month follow-up: first-line nivolumab + ipilimumab (N+I) versus sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). // Journal of Clinical Oncology. – 2020. – V.38 (6_suppl). – P. 609.
36. Tegos T., Tegos K., Dimitriadou A., Dimitriadis G. Current and emerging first-line systemic therapies in metastatic clear-cell renal cell carcinoma. // J BUON. – 2019. – V.24, N.4. – P.1340-1353.
37. Zhang, T., Ballman, K.V., Choudhury, et al. PDIGREE: An adaptive phase 3 trial of PD-inhibitor nivolumab and ipilimumab (IPI-NIVO) with VEGF TKI cabozantinib (CABO) in metastatic untreated renal cell cancer (Alliance A031704). // Journal of Clinical Oncology. 2021. – Vol.39, N.6 (suppl.).
38. Toni K. Choueiri et al A phase III study (COSMIC-313) of cabozantinib (C) in combination with nivolumab (N) and ipilimumab (I) in patients (pts) with previously untreated advanced renal cell carcinoma (aRCC) of intermediate or poor risk. // Journal of Clinical Oncology. – V.38, N.6 (suppl.).
39. Toni K. Choueiri, M.D., Thomas Powles et al Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma // New England journal of medicine. – 2021. – V.384. – P.829-841.
40. Wei S.C., Levine J.H., Cogdill A.P., et al. Distinct cellular mechanisms underlie anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 checkpoint blockade // Cell. – 2017. – V.170, N. 6. – P. 1120-1133.
41. Yakes F.M., Chen J., Tan J., et al. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth // Molecular cancer therapeutics. – 2011. – V.10, N.12. – P. 2298-2308.
42. Zhou L., Liu X.D., Sun M., et al. Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma // Oncogene. – 2016. –V.35, N. 21. – P. 2687-2697.

Информация об авторах

Семенов Дмитрий Владимирович – кандидат медицинских наук, врач отделения онкоурологии СПб ГБУЗ «Городской Клинический Онкологический Диспансер» г. Санкт-Петербурга. E-mail: sema.69@mail.ru

Орлова Рашида Вахидовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии Медицинского факультета СПбГУ, главный специалист по клинической онкологии СПб ГБУЗ «Городской Клинический Онкологический Диспансер» г. Санкт-Петербурга. E-mail: orlova_rashida@mail.ru

Широкорад Валерий Иванович – доктор медицинских наук, заведующий отделением онкоурологии ГБУЗ города Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения г. Москвы». E-mail: shirokorad@bk.ru

Кострицкий Станислав Викторович – врач-онколог отделения онкоурологии ГБУЗ города Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения г. Москвы». E-mail: Stas.medic@bk.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 615.322:574.2

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.23 EDN: SODSXD

**ИЗУЧЕНИЕ НАКОПЛЕНИЯ ЕСТЕСТВЕННЫХ И ИСКУССТВЕННЫХ РАДИОНУКЛИДОВ
ЛЕКАРСТВЕННЫМ РАСТИТЕЛЬНЫМ СЫРЬЕМ НА ПРИМЕРЕ ТРАВЫ ПУСТЫРНИКА
ПЯТИЛОПАСТНОГО**

© Дьякова Н.А.

*Воронежский государственный университет, Россия, 394006, Воронеж, Университетская площадь, 1**Резюме*

Цель – изучение накопления наиболее значимых искусственных и естественных радионуклидов в лекарственном растительном сырье на примере травы пустырника пятилопастного.

Методика. На основе травы пустырника пятилопастного, заготовленной с 36 точек Воронежской области, проведены исследования по накоплению растительными объектами из почв наиболее значимых искусственных и естественных радионуклидов. Анализ образцов почв и травы пустырника пятилопастного проводили на гамма-бета-альфа-спектрометре–радиометре МКГБ-01 «РАДЭЖ» с определением удельной активности основных (долгоживущих) искусственных радионуклидов (стронция-90, цезия-137) и часто встречающихся в природе естественных радионуклидов (калия-40, тория-232, радия-226).

Результаты. Установлено, что вся изученная трава пустырника пятилопастного, заготовленная в естественных и искусственных фитоценозах Воронежской области, соответствует существующим требованиям радиационной безопасности. Полученные результаты определения удельной активности природных и естественных радионуклидов в данном лекарственном растительном сырье отвечают закону непрерывного равномерного распределения. Детальный анализ корреляционной зависимости удельной активности искусственных и естественных радионуклидов в почве и траве пустырника пятилопастного показал наличие тесной взаимосвязи между данными числовыми показателями, что подтверждает преимущественное транспочвенное радионуклидное загрязнение изучаемого лекарственного растительного сырья.

Заключение. Выявлено, что при увеличении удельной активности стронция-90, цезия-137, тория-232, калия-40, радия-226 в почве возрастала их удельная активность в траве пустырника пятилопастного. Закономерности перехода описаны математическими зависимостями с максимальным коэффициентом достоверности аппроксимации.

Ключевые слова: пустырник пятилопастной, Воронежская область, стронций-90, цезий-137, торий-232, калий-40, радий-226

**STUDY OF ACCUMULATION OF NATURAL AND ARTIFICIAL RADIONUCLIDES
BY MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS ON THE EXAMPLE OF FIVE-BLADED DUMMY GRASS
Dyakova N.A.***Voronezh State University, 1, University Square, 394006, Voronezh, Russia**Abstract*

Objective. The aim of the study is to study the accumulation of the most significant artificial and natural radionuclides in medicinal plant raw materials the example of five-bladed dummy grass.

Methods. On the basis of 10 plant objects used for the preparation of medicinal raw materials, selected from 36 points of the Voronezh region, studies were carried out on the content and storage capacity of plant objects from strontium-90, cesium-137, thorium-232, potassium-40, radium-226 soils.

Results. Based on the grass of five-bladed dummy, harvested from 36 points of the Voronezh region, studies were carried out on the accumulation of the most significant artificial and natural radionuclides by plant objects from soils. Analysis of soil and grass samples of five-lobed motherwort was carried out on the gamma-beta-alpha-spectrometer-radiometer of the RADEK MKGB-01 with determination of the specific activity of basic (long-lived) artificial radionuclides (strontium-90, cesium-137) and natural radionuclides (potassium-40, thorium-232, radium-226), which are often found in nature.

Conclusion. It was revealed that with an increase in the specific activity of strontium-90, cesium-137, thorium-232, potassium-40, radium-226 in the soil, their specific activity in the of five-bladed dummy grass. The transition patterns are described by mathematical dependencies with the maximum approximation validity factor.

Keywords: *Leonurus quinquelobatus*, Voronezh region, strontium-90, cesium-137, thorium-232, potassium-40, radium-226

Введение

Лекарственные растительные препараты на отечественном фармацевтическом рынке всегда пользовались значительным спросом, что объясняется их хорошим терапевтическим эффектом и относительной безвредностью. На 2022 год насчитывалось более 2,1 тысяч лекарственных растительных препаратов, и почти 8 тысяч биологически активных добавок на основе лекарственного растительного сырья [3]. При этом, большая доля заготовок лекарственного растительного сырья приходится на европейскую часть Российской Федерации, характеризующуюся значительной плотностью населения, высокой активностью хозяйственной деятельности, динамичным развитием транспортных магистралей [2, 8]. В связи с этим увеличивается угроза сбора растительного сырья в экологически неблагоприятных районах, и возрастает актуальность выявления влияния антропогенного загрязнения на химический состав растений [5]. Мониторинговые исследования территорий, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате аварии на Чернобыльской атомной электростанции, и сегодня не потеряли своей актуальности в связи с длительным периодом полураспада радионуклидов, попавших в атмосферные осадки в 1986 году и разнесенных на значительное удаление от места трагедии [10, 11].

Воронежская область традиционно является важнейшим районом растениеводства и земледелия. Однако, освоение минеральных ресурсов, активная химизация в сельском хозяйстве, последствия Чернобыльской аварии актуализировали вопрос снабжения пищевой промышленности безопасным и эффективным растительным сырьем [4, 6]. Некачественное растительное сырье и получаемые из него продукты являются важными источниками поступления различных экотоксикантов, в частности, радионуклидов, в организм человека [9, 12]. Известно, что источником поступления в окружающую среду искусственных радионуклидов являются, как правило, атомные электростанции, хранилища радиоактивных отходов, а также предприятия по их переработке, так как, преимущественно все они являются продуктом распада урановых ядер. Естественные радионуклиды присутствуют в том или ином количестве во всех объектах природы, не связаны с деятельностью человека и техногенными катастрофами и распределены на планете относительно равномерно [13, 14].

Пустырник пятилопастной (*Leonurus quinquelobatus* L.) - многолетнее травянистое растение высотой от 30 до 100 см со слабым запахом и горьковатым вкусом. Пустырник пятилопастной используется в ряде лекарственных препаратов и более чем 40 БАДов, в виде растительного сырья, настойки, жидкого экстракта, сухого экстракта. Препараты пустырника пятилопастного оказывают успокоительное, снотворное действие, корректируют функциональные расстройства центральной и вегетативной нервной системы, регулируют сердечный ритм, проявляют кардиотоническое, гипотензивное, спазмолитическое, диуретическое, общеукрепляющее действие. Пустырник пятилопастной представляет собой рудеральный синантропный евро-азиатский вид, сырье которого заготавливается в дикорастущих особей. Повсеместно встречается во всех регионах средней полосы России. Обладает устойчивостью к облучению. Дает потомство с

высокой выживаемостью и малой долей аномалий при дефиците влаги, повышенной температуре, высоком радиоактивном фоне [1, 7].

Цель исследования – изучение накопления наиболее значимых искусственных и естественных радионуклидов в лекарственном растительном сырье Воронежской области на примере травы пустырника пятилопастного.

Методика

Выбор территорий для заготовки травы пустырника пятилопастного объясняется особенностями антропогенного воздействия (рис. 1, табл. 1) заповедная зона (контроль): Воронежский биосферный заповедник (1); Хоперский заповедник (Новохоперский район); (2), Хоперский заповедник (Борисоглебский район) (3); территория разработки медно-никелевых месторождений (4); зоны, подвергшиеся радионуклидному загрязнению после аварии на Чернобыльской АЭС (Нижедевицкий (5), Острогжский (6), Семилукский (7) районы); Нововоронежская атомная электростанция (АЭС) (8); высоковольтные линии электропередач (ВЛЭ) (9); зоны с активной сельскохозяйственной деятельностью (Лискинский (10), Ольховатский (11), Подгоренский (12), Петропавловский (13), Грибановский (14), Хохольский (15), Новохоперский (16), Репьевский (17), Воробьевский (18), Панинский (19), Эртильский (20), Верхнехавский (21), Россошанский (22) районы); химические предприятия ОАО «Минудобрения» (23), ООО «Бормаш» (24); города с развитой легкой промышленностью (Борисоглебск (25), Калач (26)); теплоэлектроцентраль (ТЭЦ) (27); предприятие по выпуску синтетического каучука ООО «Сибур» (28); Воронежское водохранилище (29); аэропорт (30); улица Воронежа (31); территории вдоль дорог разной степени загруженности – трасса М4 «Дон» (32, 34), трасса А144 (33), нескоростная автомобильная дорога (35) и железная дорога (36) [4].

Траву пустырника пятилопастного заготавливали в соответствии с требованиями ФС.2.5.0034.15 «Пустырника трава», в конце июня-начале июля, в фазу начала цветения от дикорастущих растений, в сухую погоду, срезая их ножницами, секатором или ножом верхушки стеблей и ветвей длиной до 40 см. Сушили растительное сырье естественным теневым способом при хорошей вентиляции. Также с исследуемых территорий отбирали пробы верхних слоев почв (глубиной 0-10 см) [1, 4].



Рис. 1. Карта отбора образцов почв и ЛРС (обозначения расшифрованы в тексте)

Анализ образцов почв и травы пустырника пятилопастного проводили на гамма-бета-альфа-спектрометре–радиометре МКГБ-01 «РАДЭК» с программным обеспечением «ASW». Определяли удельную активность основных (долгоживущих) искусственных радионуклидов (стронция-90,

цезия-137) и часто встречающихся в природе естественных радионуклидов (калия-40, тория-232, радия-226) [1, 4].

Результаты исследования и их обсуждение

Определяемые показатели активности естественных и искусственных радионуклидов в траве пастыряника пятилопастного приведены в табл. 1.

Таблица 1. Результаты определений удельной активности радионуклидов в образцах травы пастыряника пятилопастного (*Leonurus quinquelobatus* Gilib.)

№	Территория заготовки образцов	Удельная активность, Бк/кг					Сумма показателя соответствия требованиям радиационной безопасности и его погрешности определения
		Стронций-90	Цезий-137	Торий-232	Калий-40	Радий-226	
1.	Воронежский заповедник	4,1±0,9	96,7±13,7	8,2±4,1	615±57	3,2±1,3	0,26
2.	Хоперский заповедник	3,2±1,8	43,3±21,8	8,4±3,2	813±89	3,1±0,7	0,12
3.	Теллермановский лес	3,3±0,6	37,8±11,9	6,3±1,5	814±68	2,8±0,9	0,11
4.	Село Елань-Колено	3,0±1,5	42,5±14,0	7,5±1,6	893±85	4,0±1,0	0,12
5.	Село Нижнедевицк	4,1±1,1	86,7±10,5	7,2±2,5	898±90	5,2±2,1	0,24
6.	Улица г. Острогжск	3,6±1,0	78,3±7,0	8,3±4,3	893±97	5,9±2,6	0,21
7.	Улица г. Семилуки	5,5±0,8	95,2±8,9	7,0±3,0	936±103	6,7±1,3	0,27
8.	Улица г. Нововоронеж	3,0±1,4	98,9±16,8	8,7±2,8	908±105	6,2±1,9	0,26
9.	Высоковольтн. линии эл.передач	4,6±0,9	101,3±13,4	7,2±1,9	838±76	5,6±0,9	0,28
10.	Агробиоценоз Лискинского р-на	3,1±1,3	102,7±21,7	6,9±2,4	715±58	4,3±1,5	0,27
11.	Агробиоценоз Ольховатского р-на	3,5±1,0	81,1±14,9	9,3±3,5	918±92	4,4±1,0	0,22
12.	Агробиоценоз Подгоренского р-на	3,7±1,9	80,1±12,8	9,7±4,1	983±76	4,2±2,1	0,22
13.	Агробиоценоз Петропавловского р-на	4,0±2,3	57,4±7,9	7,5±2,8	1015±108	5,4±1,9	0,16
14.	Агробиоценоз Грибановского р-на	4,2±1,8	43,2±19,0	7,8±3,0	898±78	5,0±0,8	0,13
15.	Агробиоценоз Хохольского р-на	3,9±1,2	105,7±20,6	8,2±4,4	1112±114	5,2±1,6	0,28
16.	Агробиоценоз Новохоперского р-на	3,3±0,9	57,2±12,5	7,3±3,9	814±79	5,7±2,0	0,16
17.	Агробиоценоз Репьевского р-на	4,5±1,3	89,5±9,7	7,4±3,8	961±89	4,2±0,9	0,25
18.	Агробиоценоз Воробьевского р-на	2,9±1,4	43,8±17,5	6,7±4,0	905±92	4,4±1,8	0,12
19.	Агробиоценоз Панинского р-на	3,7±1,8	87,4±17,4	7,5±4,5	941±87	5,3±1,4	0,24
20.	Агробиоценоз Верхнехавского р-на	3,9±0,9	97,3±12,8	6,7±3,2	950±86	5,0±2,0	0,26
21.	Агробиоценоз Эртильского р-на	4,3±1,3	65,1±7,8	5,9±0,9	883±90	5,2±0,7	0,18
22.	Агробиоценоз Россошанского р-на	4,0±1,0	83,5±12,9	6,8±1,3	1180±100	4,7±1,8	0,23
23.	Вблизи ОАО «Минудобрения»	4,1±2,0	47,2±21,9	8,3±2,4	1115±109	4,9±1,7	0,14
24.	Вблизи ООО «Бормаш»	3,2±1,7	45,3±20,1	6,7±3,0	715±85	4,7±2,3	0,13
25.	Улица г. Борисоглебск	3,2±1,4	42,3±19,6	6,2±2,7	821±89	4,3±1,9	0,12
26.	Улица г. Калач	4,1±1,7	50,1±8,8	7,9±3,7	979±99	3,7±0,7	0,15
27.	Вблизи ТЭЦ «ВОГРЭС»	4,2±1,4	116,8±13,0	10,4±3,8	1341±106	7,4±1,8	0,31
28.	Вблизи ОАО «Воронежсинтезкаучук»	3,7±1,9	126,5±16,3	12,1±4,7	1258±115	7,6±1,5	0,33
29.	Вблизи Воронежского водохранилища	3,8±2,0	120,1±21,4	9,3±3,7	1197±108	7,0±0,9	0,32
30.	Вблизи аэропорта	3,5±0,9	87,3±14,2	5,4±2,2	706±87	5,3±1,2	0,24
31.	Улица г. Воронеж	7,6±1,2	134,1±22,9	12,9±3,0	1214±107	7,2±1,9	0,37
32.	Автоматрираль М4 в Рамонском р-не	4,3±0,7	87,9±8,0	6,1±4,1	696±78	3,8±2,3	0,24
33.	Автоматрираль А144	3,0±1,3	106,7±12,2	7,8±5,2	893±95	2,9±0,8	0,28
34.	Автоматрираль М4 в Павловском р-не	3,0±0,8	80,9±12,9	5,5±0,8	718±89	4,3±1,6	0,22
35.	Дорога обычного типа	3,4±1,5	50,3±16,3	6,3±1,8	810±84	4,9±1,3	0,14
36.	Железнодорожные пути	4,1±1,3	65,9±15,4	6,7±2,2	732±93	4,7±1,8	0,19
	Допустимая удельная активность	200	400	-	-	-	<1

Удельная активность стронция-90 в траве пустырника пятилопастного характеризуется значениями от 2,9 Бк/кг до 7,6 Бк/кг (при среднем значении 3,9 Бк/кг), что в десятки раз меньше предела допустимого содержания радионуклидов в лекарственном растительном сырье, установленном фармакопейной статьей в 200 Бк/кг.

Удельная активность цезия-137 в траве пустырника пятилопастного, варьируя от 37,8 Бк/кг до 134,1 Бк/кг (среднее по региону значение 78,8 Бк/кг) также не превышает пределов допустимого содержания данного радионуклида в лекарственном растительном сырье, установленных фармакопейной статьей в 400 Бк/кг.

Значения суммы показателя соответствия требованиям радиационной безопасности и погрешности его определения для всех изученных образцов, рассчитанные по основе значений удельной активности искусственных радионуклидов, позволили считать заготовленные на территории Воронежской области траву пустырника пятилопастного соответствующей критерию радиационной безопасности (первая группа): данный показатель принимал числовые значения от 0,11 до 0,37, что не превышает установленной фармакопейной статьей нормы 1,0.

Удельная активность радионуклида калия-40, определенная в траве пустырника пятилопастного, отличается чуть более высокими значениями, чем для других видов изучаемого лекарственного растительного сырья: она варьирует от 614 Бк/кг до 1341 Бк/кг при среднем значении 919 Бк/кг. Однако в силу отсутствия в настоящее время предельно допустимых норм содержания в лекарственном растительном сырье природных радионуклидов вообще, и калия-40, в частности, судить о качестве заготовленных образцов не представляется возможным. Содержание тория-232 не выделяется высокими показателями и характеризуется значениями удельной активности от 5,5 Бк/кг до 12,9 Бк/кг (в среднем для всех изученных образцов 7,7 Бк/кг). Удельная активность радия-226 варьировала от 2,8 Бк/кг до 7,6 Бк/кг (среднее для всех изученных образцов – 5,0 Бк/кг), что также является относительно невысоким уровнем накопления радиоизотопа.

Полученные результаты определения удельной активности природных и естественных радионуклидов в данном лекарственном растительном сырье отвечают закону непрерывного равномерного распределения. Несколько более высокими значениями удельных активностей и эффективной удельной активности природных радионуклидов, а также суммы показателя соответствия и погрешности его определения, отмечены в образцах, заготовленных вблизи теплоэлектростанции «ВОГРЭС», а также на улице Левобережного района города Воронежа, вдоль Воронежского водохранилища, вблизи химического предприятия ОАО «Воронежсинтезкаучук», которые расположены в ближайшей окружности от теплоэлектростанции. Причиной более высоких значений удельной активности калия-40, радия-226, тория-232, а также цезия-137 и показателя соответствия требованиям радиационной безопасности следует считать тот факт, что в качестве топлива на ТЭЦ «ВОГРЭС» более 70 лет использовали каменный уголь, который содержит в качестве естественной примеси различные радиоактивные изотопы, попадающие в окружающую среду вместе с выбросами в атмосферу. В силу близкого расположения указанных районов заготовки, радионуклиды, попадающие в выбросы ТЭЦ при сжигании каменного угля вместе с недожогом и золой могли разноситься ветром на данные территории.

Детальный анализ корреляционной зависимости удельной активности искусственных и естественных радионуклидов в почве [4] и траве пустырника пятилопастного (таблица 2) показал наличие тесной взаимосвязи между данными числовыми показателями, что подтверждает преимущественное радионуклидное загрязнение лекарственного растительного сырья через почву.

Таблица 2. Коэффициенты корреляции между удельными активностями радионуклидов в почве и траве пустырника пятилопастного

Радиоизотоп	Стронций-90	Цезий-137	Торий-232	Калий-40	Радий-226
Коэффициент корреляции	0,62	0,94	0,76	0,94	0,94

Данные, представленные на рисунках 1-5, показывают, что при увеличении удельной активности стронция-90, цезия-137, тория-232, калия-40, радия-226 в почве [4] возрастала их удельная активность в траве пустырника пятилопастного. Закономерности перехода описаны математическими зависимостями с максимальным коэффициентом достоверности аппроксимации.

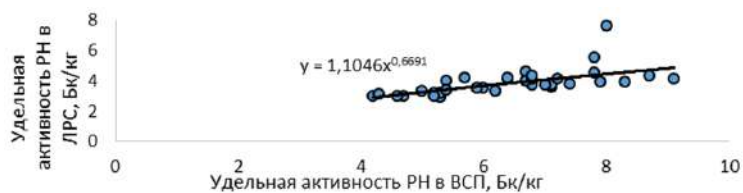


Рис. 1. Зависимость удельной активности стронция-90 в траве пустырника пятилопастного от его удельной активности в почве

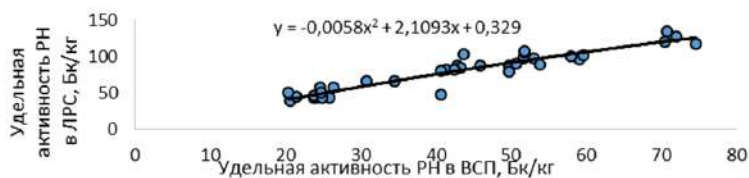


Рис. 2. Зависимость удельной активности цезия-137 в траве пустырника пятилопастного от его удельной активности в почве

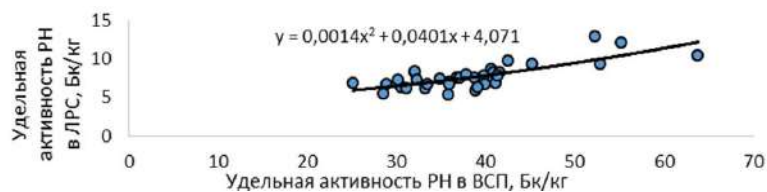


Рис. 3. Зависимость удельной активности тория-232 в траве пустырника пятилопастного от его удельной активности в почве

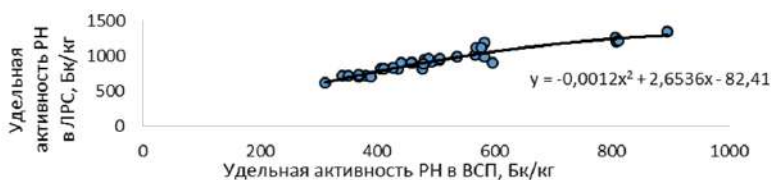


Рис. 4. Зависимость удельной активности калия-40 в траве пустырника пятилопастного от его удельной активности в почве

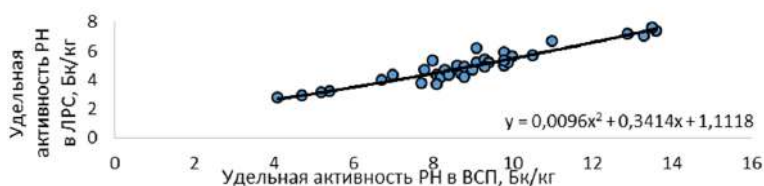


Рис. 5. Зависимость удельной активности радия-226 в траве пустырника пятилопастного от его удельной активности в почве

Заключение

Установлено, что вся изученная трава пустырника пятилопастного, заготовленная в естественных и искусственных фитоценозах Воронежской области, соответствует существующим требованиям радиационной безопасности. Полученные результаты определения удельной активности

природных и естественных радионуклидов в данном лекарственном растительном сырье отвечают закону непрерывного равномерного распределения. Детальный анализ корреляционной зависимости удельной активности искусственных и естественных радионуклидов в почве и траве пустырника пятилопастного показал наличие тесной взаимосвязи между данными числовыми показателями, что подтверждает преимущественное транспочвенное радионуклидное загрязнение изучаемого лекарственного растительного сырья. Выявлено, что при увеличении удельной активности стронция-90, цезия-137, тория-232, калия-40, радия-226 в почве возрастала их удельная активность в траве пустырника пятилопастного. Закономерности перехода описаны математическими зависимостями с максимальным коэффициентом достоверности аппроксимации.

Литература (references)

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. Издание XIV. Том 2. – М.: ФЭМБ, 2018. – 1543 с. [*Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii. Izdanie XIV, Tom 2. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. Edition XIV. Volume 4. Moscow: FEMB, 2018. – 1543 p. (in Russian)*]
2. Дьякова Н.А. Изучение минерального комплекса корней лопуха обыкновенного // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2022. – №1. – с. 175-180. [D'yakova N.A. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Vestnik Smolenskoy Gosudarstvennoy Medicinskoj Akademii. – 2022. – N1. – P. 175-180. (in Russian)]
3. 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)]
4. Дьякова Н.А. Изучение накопления радионуклидов лекарственным растительным сырьем Центрального Черноземья. – 2022. – Т.21, №3. – С. 170-175. [D'yakova N.A. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2022. – V.21, N3. – P. 170-175. (in Russian)]
5. Дьякова Н.А. Изучение особенностей накопления флавоноидов травой горца птичьего, произрастающей в различных урбо- и агробиоценозах Воронежской области // Вестник Смоленской Государственной Медицинской Академии. – 2020. – №4. – с. 152-157. [D'yakova N.A. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Vestnik Smolenskoy Gosudarstvennoy Medicinskoj Akademii. – 2020. – N4. – P. 158-163. (in Russian)]
6. Дьякова Н.А., Сливкин А.И., Гапонов С.П. Особенности накопления биологически активных веществ в корнях одуванчика лекарственного синантропной флоры Воронежской области // Вестник Смоленской Государственной Медицинской Академии. – 2020. – Т.19, №4. – с. 158-163. [D'yakova N.A., Slivkin A.I., Gaponov S.P. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Vestnik Smolenskoy Gosudarstvennoy Medicinskoj Akademii. – 2020. – N4. – P. 152-157. (in Russian)]
7. Куркин В.А. Фармакогнозия / А.В. Куркин. – Самара: Офорт, 2004. – 1179. [Kurkin V.A. *Farmakognoziya*. Pharmakognoziya. Samara: Ofort, 2004. – 1179 p. (in Russian)]
8. Рувинова Л.Г., Сверчкова А.Н., Хамитова С.М., Авдеева Ю.М. Биологический мониторинг загрязнения почвенной и водной среды в условиях урбанизации // Вестник КрасГАУ. – 2016. – №6 (117). – С. 14-20. [Ruvina L.G., Sverchkova A.N., Hamitova S.M., Avdeeva Y.M. *Vestnik KrasGAU*. Bulletin of KrasGAU. – 2016. – N6 (117). – P. 14-20. (in Russian)]
9. Сакаян 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)]
10. Сливкин А.И., Великанова Н.А., Гапонов С.П. Изучение особенностей накопления радионуклидов из почв лекарственными растениями *Polygonum aviculare* и *Plantago major*, произрастающими в городе Воронеже и его окрестностях большого // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Создание новых физиологически активных веществ: Материалы международной научно-практической конференции. – Воронеж, 2013. – С. 510-513. [Slivkin A.I., Velikanova N.A., Gaponov S.P. *Puti i formy sovershenstvovaniya farmacevricheskogo obrazovaniya. Sozdanie novyh fiziologicheskii aktivnyh veshchestv: Materialy mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii*. Ways and means of improving pharmaceutical education. Creation of new physiologically active substances: Materials of the international scientific and practical conference. – Voronezh, 2013. – P. 510-513. (in Russian)]

11. Сливкин А.И., Великанова Н.А., Гапонов С.П. Изучение радиационной безопасности лекарственного растительного сырья в городе Воронеже и его окрестностях на примере травы горца птичьего и листьев подорожника большого // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Создание новых физиологически активных веществ: Материалы международной научно-практической конференции. – Воронеж, 2013. – С. 513-515. [Slivkin A.I., Velikanova N.A., Gaponov S.P. *Puti i formy sovershenstvovaniya farmacevticheskogo obrazovaniya. Sozdanie novyh fiziologicheski aktivnyh veshchestv: Materialy mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii*. Ways and means of improving pharmaceutical education. Creation of new physiologically active substances: Materials of the international scientific and practical conference. – Voronezh, 2013. – P. 513-515. (in Russian)]
12. Терешкина О.И., Рудакова И.П., Самылина И.А. Оценка риска радионуклидного загрязнения лекарственного растительного сырья // Фармация. – 2011. – №7. – С. 3-6. [Tereshkina O.I., Rudakova I.P., Samylina I.A. *Farmaciya*. Pharmacy. – 2011. – N7. – P. 3-6. (in Russian)]
13. Jablonskikh L.A. Content and vertical distribution of heavy metals and radionuclides in hydromorphic Soils of the Forest Steppe // *Eurasian Soil science*. – 1999. – V. 32, N4. – P. 394-403.
14. Neverova O.A., Egorova I.N. Assessment of radionuclide pollution of rosa majalis herrm fruits in the circumstances of the anthropologically disordered Kuznetsk basin areas // *Advances in Environmental Biology*. – 2014. – V. 8, N 13. – P. 414-418.

Информация об авторе

Дьякова Нина Алексеевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». E-mail: Ninochka_V89@mail.ru

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.322

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.24 EDN:SYAMOD

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ ТРАВЫ ТИМЬЯНА МАРШАЛЛА И ТИМЬЯНА ПОЛЗУЧЕГО ПРИ АНАЛИЗЕ ОБЩЕТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ© **Шереметьева А.С., Каретникова А.Ю., Матвиенко У.А., Дурнова Н.А.***Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112**Резюме*

Цель. Изучить общетоксическое действие извлечений из травы тимьяна Маршалла (ТМ) и тимьяна ползучего (ТП) в остром эксперименте и оценить их влияние на биохимические показатели крови экспериментальных животных при многократном введении в хроническом эксперименте.

Методика. В эксперименте по изучению острой токсичности мыши были разделены на 13 групп (по 6 особей в каждой): контрольную (интактные животные) и 12 экспериментальных, которым однократно внутрибрюшинно вводили водные и спиртовые извлечения из травы ТМ и ТП в дозе 1000, 3000, 5000 мг/кг. Исследование биохимических показателей в хроническом эксперименте проведено на 3-х группах крыс: контрольную и две опытные (по 24 особи в каждой), которые в течение 28-и суток ежедневно внутрижелудочно получали водное извлечение из травы ТМ в дозе 100 мг/кг (первая опытная) и водное извлечение из травы ТП в дозе 100 мг/кг (вторая опытная).

Результаты. В эксперименте по изучению острой токсичности установлено, что по классификации К.К. Сидорова все извлечения относятся к группе «Относительно безвредно» (VI класс токсичности). В эксперименте по изучению хронической токсичности при оценке углеводного обмена выявлено снижению уровня глюкозы в обеих группах, при этом более выраженный гипогликемический эффект оказывало водное извлечение из травы ТМ. В течение всего эксперимента после введения водных извлечений из травы ТМ и ТП не установлено статистически значимых отклонений активности ЩФ, ЛДГ и содержания холестерина, ТАГ. Отмечали увеличение активности печеночных аминотрансфераз по сравнению с контрольными животными, отсутствие выраженные функциональные изменения уровня мочевины и креатинина.

Заключение. Результаты проведенного исследования показали не токсичность изучаемых извлечений и не выявили существенных изменений в биохимических показателях крови крыс при введении водных извлечений из травы ТМ и ТП, что на биохимическом уровне подтверждает безопасность применения извлечений из данного вида растительного сырья.

Ключевые слова: тимьян Маршалла, тимьян ползучий, острая токсичность, хроническая токсичность, биохимические показатели

EVALUATION OF THE SAFETY OF EXTRACTS FROM THE HERB *THYMUS MARSHALLIANUS* WILLD. AND *THYMUS SERPYLLUM* L. IN THE ANALYSIS OF GENERAL TOXIC EFFECTS

Sheremetyeva A.S., Karetnikova A.Yu., Matvienko U.A., Durnova N.A.

*Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, 112, Bolshaya Kazachia St., 410012, Saratov, Russia**Abstract*

Objective. To study the general toxic effect of *Thymus marshallianus* (TM) and *Thymus serpyllum* (TS) extracts from the herb in an acute experiment and evaluate their effect on the biochemical parameters of the blood of experimental animals with repeated administration in a chronic experiment.

Methods. In the experiment on the study of acute toxicity, mice were divided into 13 groups (6 individuals in each): control (intact animals) and 12 experimental, which were intraperitoneally injected with aqueous and alcoholic extracts from the herb TM and TS at a dose of 1000, 3000, 5000 mg/kg. The study of biochemical parameters in a chronic experiment was carried out on 3 groups of rats: a control

group and two experimental groups (24 animals each), which received an aqueous extract from the herb TM at a dose of 100 mg/kg daily intragastrically for 28 days (the first experimental) and water extract from TS grass at a dose of 100 mg/kg (second experimental).

Results. In the experiment on the study of acute toxicity, it was found that, according to the classification of K.K. Sidorov, all extracts belong to the “Relatively harmless” group (VI class of toxicity). In the experiment on the study of chronic toxicity, when assessing carbohydrate metabolism, a decrease in glucose levels was revealed in both groups, while a more pronounced hypoglycemic effect was exerted by an aqueous extract from the herb TM. During the entire experiment, after the introduction of aqueous extracts from the herb TM and TS, no statistically significant deviations in the activity of alkaline phosphatase, LDH and the content of cholesterol, TAG were found. An increase in the activity of hepatic aminotransferases compared with control animals, the absence of pronounced functional changes in the level of urea and creatinine were noted.

Conclusions. The results of the study showed the non-toxicity of the studied extracts and did not reveal significant changes in the biochemical parameters of the blood of rats with the introduction of aqueous extracts from the herb TM and TS, which at the biochemical level confirms the safety of the use of extracts from this type of plant material.

Keywords: *Thymus marshallianus* Willd., *Thymus serpyllum* L., acute toxicity, chronic toxicity, biochemical parameters

Введение

Незаменимым этапом оценки безопасности фармакологически активных веществ, в том числе растительного происхождения, в опытах *in vivo* является исследование их общетоксического действия, которое включает в себя острый и хронический эксперименты [2]. Определение острой токсичности сопровождается введением нескольких доз с последующим определением LD₅₀ и установлением класса токсичности изучаемых веществ. При изучении хронической токсичности проводят физиологические, гематологические, патоморфологические исследования, а также анализ интегральных и биохимических показателей [2]. Биохимические показатели крови характеризуют функциональное состояние органов и систем организма, при этом хронический эксперимент на животных делает возможным контролировать динамически изменяющееся состояние организма при многократном введении исследуемых веществ, т.к. позволяет осуществлять забор крови с временным интервалом.

Тимьян Маршалла (*Thymus marshallianus* Willd.) (ТМ) и тимьян ползучий (*Thymus serpyllum* L.) (ТП) обладают широким спектром биологической активности, таких как антимикробная [9], противоопухолевая [8], отхаркивающая, противовоспалительная, ангиопротекторная, антиоксидантная [6], также изучалось влияние его экстрактов на поведенческие реакции животных [7, 11]. Ранее были проведены эксперименты по определению острой токсичности для водных [3, 6] и спиртовых извлечений ТМ [3], а также водных извлечений ТП [3], в которых показано, что при однократном внутривентральном введении мышам в диапазоне концентраций 1000-5000 мг/кг экстракты не вызвали гибели животных. Для спиртового экстракта ТП данных об острой токсичности получено не было. Изучение влияния на биохимические показатели крови мышей при многократном введении было проведено только для извлечений ТМ [3], при этом забор крови был произведен однократно в конце эксперимента, что не позволяет оценить динамику изменений функционального состояния органов.

Цель исследования: изучить общетоксическое действие извлечений из травы тимьяна Маршалла и тимьяна ползучего в остром эксперименте и оценить их влияние на биохимические показатели крови экспериментальных животных при многократном введении в хроническом эксперименте.

Методика

В качестве объекта исследования использованы водные и спиртовые извлечения из травы ТМ и ТП. Водные извлечения из указанного растительного материала были приготовлены согласно требованиям ГФ XIV ОФС.1.4.1.0018.15 «Настой и отвары» (экстрагент – вода), затем полученное

извлечение упаривали до состояния густого экстракта. Спиртовые извлечения готовили по запатентованной методике: двукратную экстракцию проводили 95% этиловым спиртом, упаривали до полного удаления спирта, растворяли в воде и очищали хлороформом, затем полученную водную фракцию снова упаривали до состояния густого экстракта [5]. Доведение водных и спиртовых извлечений до состояния густого экстракта позволило получить остаток целевых продуктов с известной массой и в дальнейшем определять их точную концентрацию и рассчитывать точную дозировку для каждого животного в эксперименте.

Экспериментальное исследование проведено согласно с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых в эксперименте и других научных целях (Страсбург, 1986) ETS N 123, Хельсинкской декларацией о гуманном отношении к животным, Женевской конвенцией «International Guiding Principles for Biomedical Involving Animals» (Geneva, 1990), Федеральным законом от 1 декабря 1999 г. «О защите животных от жестокого обращения» и с одобрения этического комитета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им В.И. Разумовского Минздрава России (протокол №4 от 1 декабря 2020 г.). Лабораторные животные содержались в условиях вивария с 12-и часовым световым циклом, при постоянной температуре и влажности воздуха, со свободным доступом к пище и воде.

Эксперимент по изучению острой токсичности проведен согласно руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств [2] на 72 мышах-самцах. Животные были разделены на 13 групп (по 6 особей в каждой): контрольную (интактные животные) и 12 экспериментальных, которым однократно внутрибрюшинно вводили исследуемые извлечения (табл.).

Таблица. Экспериментальные группы животные в исследовании острой токсичности

Номер экспериментальной группы животных	Извлечения, получавшие животные		Концентрация густого экстракта, вводимая животным
1	Тимьяна Маршалла	водное	1000 мг/кг
2			3000 мг/кг
3			5000 мг/кг
4		спиртовое	1000 мг/кг
5			3000 мг/кг
6			5000 мг/кг
7	Тимьяна ползучего	водное	1000 мг/кг
8			3000 мг/кг
9			5000 мг/кг
10		спиртовое	1000 мг/кг
11			3000 мг/кг
12			5000 мг/кг

Для спиртового извлечения из травы ТП определение острой токсичности проведено впервые. Для остальных извлечений также проведено исследование на острую токсичность с целью унификации параметров и условий экспериментов. Параметры токсичности определяли с помощью пробит-анализа методом В.Б. Прозоровского [4]. На протяжении следующих двух недель проводили контроль состояния лабораторных животных, в первые сутки исследования он осуществлялся непрерывно. После введения исследуемых извлечений отмечали особенности поведения мышей, интенсивность и характер двигательной активности, нарушения координации движений.

Исследование биохимических показателей в хроническом эксперименте проведено на 72 нелинейных белых крысах-самцах массой 180-230 г., разделенных на 3 группы: контрольную и две опытные (по 24 особи в каждой). Исследуемые животные на протяжении 28-и суток ежедневно внутрижелудочно получали воду по массе (контрольная), водное извлечение из травы ТМ в дозе 100 мг/кг (первая опытная), водное извлечение из травы ТП в дозе 100 мг/кг (вторая опытная). Для эксперимента выбрана доза 100 мг/кг, так как ранее изучалось влияние извлечений в указанной дозировке в экспериментах на противоопухолевую [8], антимикробную активности [9], и поведенческие реакции животных [7].

Для биохимического исследования на 7-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки лабораторных животных выводили из эксперимента путем введения внутрибрюшинной комбинации препаратов для наркоза Золетила (Virbac, Франция) в дозе 0,1 мг/кг и Ксиланита (Нита-Фарм, Россия) в дозе 0,1

мг/кг. Забор крови проводили пункцией из правых отделов сердца. В качестве антикоагулянта использовался 0,2% раствор цитрата-натрия соотношении 9:1. Полученную кровь центрифугировали со скоростью 3000 об/мин в течение 20 мин (центрифуга СМ-6) для получения плазмы, которую в дальнейшем подвергали фотометрическому анализу на полуавтоматическом анализаторе «Vitalon-400» с использованием стандартных наборов реактивов («Vital Diagnostics Spb»).

При исследовании определяли содержание в образцах следующих показателей: глюкозы, холестерина, триглицеридов, мочевины, креатинина, общего белка, альбумина, активности аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ). На основе полученных результатов оценивали состояние углеводного обмена (уровень глюкозы), белково-синтезирующую функцию печени (общий белок, альбумины), нарушения функционального состояния печени (АСТ, АЛТ, ЩФ, холестерин, триглицериды (ТАГ)), сердца (АСТ, ЛДГ), почек (уровень креатинина, мочевины).

Обработка результатов проводилась с помощью программы «STATISTICA 12» (StatSoft®, США). Проверку выборок на «нормальность» распределения осуществляли методом Шапиро-Уилка. Полученные значения отличались от нормального распределения, поэтому оценку статистической значимости результатов проводили с использованием методов непараметрической статистики для множественных сравнений. Для сравнения независимых переменных использовали критерий Краскела-Уоллеса, для зависимых – критерий Фридмана с использованием стандартного уровня значимости $p < 0,05$. Для попарного сравнения, после проведенного первичного анализа, использовали post-hoc критерий Ньюмена-Кейлса. Для каждого показателя вычисляли медиану (Me) и квартили (Q_1 и Q_3).

Результаты исследования и их обсуждение

В эксперименте по изучению острой токсичности при введении животным водных и спиртовых извлечений ТМ и ТП в дозах 1000 и 3000 мг/кг (экспериментальные группы № 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11), а также спиртового извлечения из травы ТМ в дозе 5000 мг/кг (группа № 3) не происходило гибели мышей, их общее состояние и поведение не изменились, признаков интоксикации не отмечено. Водное извлечение из травы ТМ в дозе 5000 мг/кг (группа №6) привело через 15 минут после введения у одного животного к нарушению координации, развитию тахикардии, учащенного дыхания и угнетению состояния мыши. Признаки интоксикации прошли в течение 1 часа. Состояние остальных животных этой группы не отличалось от контрольных. В группах мышей, получавших водные и спиртовые извлечения из травы ТП в дозе 5000 мг/кг (группы № 9, 12), зафиксирована гибель по одному животному из группы, двигательная активность других животных этих групп была снижена, при этом нарушений дыхания и сердцебиения не отмечено. На 2-е сутки признаков интоксикации у животных всех групп отмечено не было. Полулетальная доза (LD_{50}) в эксперименте не была установлена, так как в группах животных, получавших водные и спиртовые извлечения из травы ТМ, введение максимальной дозы (5000 мг/кг) не вызвало гибели мышей. Для водного и спиртового извлечений ТП пробит-анализом также не удалось установить LD_{50} в связи с низкой смертностью. Таким образом, исследуемые извлечения из ТМ и ТП, учитывая способ введения, по классификации К.К. Сидорова относятся к группе «Относительно безвредно» (VI класс токсичности) [1].

В хроническом эксперименте были определены биохимические показатели крови экспериментальных животных. Для оценки состояния углеводного обмена в группах животных, получавших воду, водные извлечения из травы ТМ (1 группа) и ТП (2 группа), определяли уровень глюкозы к 7-м, 14-м, 21-м и 28-м суткам эксперимента. В результате анализа уровня глюкозы к 7-м и 14-м суткам можно сделать вывод об отсутствии статистически значимых различий между группами. При сравнении данного показателя к 21-м и 28-м суткам исследования установлены различия между группами с уровнем значимости $p < 0,05$. Для определения отличий между ними было проведено попарное сравнение всех групп, для чего применяли post-hoc критерий Ньюмена-Кейлса.

При сравнении группы контроля и крыс, получавших водное извлечение из травы ТМ к 21-м и 28-м суткам отмечено статистически значимое снижение показателя на 17,6%. При сравнении контроля и крыс, получавших водное извлечение из травы ТП, значимых различий установлено не

было. Сравнение опытных групп между собой показало значимое снижение уровня глюкозы к 21-м и 28-м суткам на 18,2% (1 группа) и 15% (2 группа).

При сравнении уровня глюкозы на 1-4 неделях исследования у группы, получавшей водное извлечение из травы ТМ, выявлены статистически значимые различия (результат применения критерия Фридмана $p=0,009$). Для определения временных интервалов, в которые получены значимые различия, были проведены попарные сравнения значений групп. Выявили следующие достоверные отличия: между 1 и 3 неделями (медиана разниц значений равна 1,29) и 1 и 4 неделями (медиана разниц значений равна 1,56).

При сравнении уровня глюкозы на 1-4 неделях исследования у группы, получавшей водное извлечение из травы ТП, выявлены статистически значимые различия (результат применения критерия Фридмана $p=0,005$). Попарные сравнения групп выявили следующие достоверные отличия: между 1 и 4 неделями (медиана разниц значений равна 0,97), 2 и 3 неделями (медиана разниц значений равна 0,3), 2 и 4 неделями (медиана разниц значений равна 0,54) и 3 и 4 неделями (медиана разниц значений равна 0,9).

Таким образом, было установлено, что после введения водных извлечений ТМ и ТП в течение 28-и суток уровень глюкозы статистически значимо снижался, что согласуется с ранее проведенными исследованиями, которые продемонстрировали гипогликемическую активность полифенольных соединений [3, 10, 11]. Результаты анализа уровня глюкозы у крыс экспериментальных групп свидетельствуют о более выраженном гипогликемическом эффекте водного извлечения из травы ТМ.

Для изучения белково-синтезирующей функции печени определяли содержание общего белка и альбуминов в крови опытных животных. При анализе указанных показателей с помощью критерия Краскела-Уолеса было установлено отсутствие статистически значимых различий между группами. Содержание общего белка и альбуминов на 1-4 неделях эксперимента у исследуемых групп также выявило отсутствие статистически значимых различий (результат применения критерия Фридмана $p>0,05$). Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии нарушений биосинтетической функции печени.

Для исследования возможных нарушений в функциональном состоянии печени определяли концентрацию АСТ, АЛТ, ЩФ, содержание холестерина, ТАГ, а также сердца – концентрацию АСТ, ЛДГ. Активность АСТ между исследуемыми группами не изменялась к 7-м и 14-м суткам эксперимента, но к 21-м и 28-м суткам выявлены статистически значимые различия. При попарном сравнении групп к 21-м суткам исследования отмечалось увеличение активности АСТ у экспериментальных групп, получавших извлечения из травы ТП и ТМ по отношению к контролю на 17,7% и 9,7%, а к 28-м – активность фермента увеличилась еще на 9,6% и 10,5% по сравнению с контролем. Сравнение активности АСТ на 1-4 неделях эксперимента у исследуемых групп выявило отсутствие статистически значимых различий (результат применения критерия Фридмана $p>0,05$).

При анализе активности АЛТ было отмечено отсутствие статистически значимых различий к 7-м суткам исследования и значимые различия к 14-м, 21-м, 28-м суткам. При попарном сравнении к 14-м суткам отмечалось увеличение активности АЛТ у группы, получавшей извлечения из травы ТП в 2 раза по отношению к контролю и в 1,5 раза по сравнению с животными, получавшими извлечения из травы ТМ. К 21-м суткам эксперимента наблюдалось увеличение активности АЛТ у крыс, которым вводили извлечение из травы ТП в 1,8 раз по сравнению контролем. К 28-м суткам по сравнению с контролем отмечался рост активности АЛТ на 45,9% у 1-й группы и 42% 2-й группы. Сравнение уровня АЛТ у контроля и 1-й опытной группы не выявило статистически значимых различий по критерию Фридмана. При сравнении данного показателя у 2-ой опытной группы отмечались статистически значимые различия (результат применения критерия Фридмана $p=0,005$). Попарные сравнения групп выявили следующие отличия: между 1 и 2 неделями (медиана разниц значений равна 30), 1 и 3 неделями (медиана разниц значений равна 29), 1 и 4 неделями (медиана разниц значений равна 23).

При оценке уровня ЩФ, ЛДГ, содержания холестерина и ТАГ при помощи критериев Краскела-Уолеса и Фридмана было установлено отсутствие статистически значимых различий между группами.

После введения водного извлечения тимьяна Маршалла значимых отклонений активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, а также содержания холестерина, триацилглицеридов от начала и до конца

эксперимента установлено не было (по критерию Фридмана). При сравнении групп отмечалось незначительное увеличение активности печеночных трансаминаз по отношению к контролю к 28-м суткам исследования (по критерию Краскела-Уоллеса). Указанные изменения показателей свидетельствуют о минимальных изменениях в функциональном состоянии печени и сердца.

В результате введения животным водного извлечения из травы ТП наблюдали повышение активности АЛТ, АСТ на третьей и четвертой неделях исследования, что может быть связано с повышением проницаемости клеточных мембран при влиянии данного извлечения, и свидетельствует о минимальных изменениях со стороны функционального состояния печени. Активность ЩФ, ЛДГ и содержание холестерина, ТАГ, статистически значимо не изменялись.

Для оценки функционального состояния почек определяли уровни мочевины и креатинина. Анализ содержания мочевины между исследуемыми группами показало отсутствие различий к 7-28-м суткам эксперимента (критерий Краскела-Уоллеса $p > 0,05$). Сравнение уровня мочевины у 1 группы выявило статистически значимые различия (результат применения критерия Фридмана $p = 0,01$). После проведения попарных сравнений выявили следующие отличия: между 1 и 2 неделями (медиана разниц значений равна 1) и 1 и 4 неделями (медиана разниц значений равна 1,39). При сравнении уровня мочевины у 2 группы статистически значимых различий обнаружено не было (результат применения критерия Фридмана $p > 0,05$).

Анализ уровня креатинина между исследуемыми группами показал отсутствие различий к 7-м суткам и статистически значимые различия к 14-м, 21-м, 28-м суткам эксперимента. При попарном сравнении групп к 14-м суткам исследования отмечалось незначительное увеличение уровня креатинина у 1-й и 2-й групп по отношению к контролю (на 10,4% и 12,9%). К 21-м и 28-м суткам было установлено статистически значимое увеличение указанного показателя у животных 2-ой группы на 21,9% и 44,4% по сравнению с контролем, а у 1-ой группы статистически значимых различий обнаружено не было (результат применения критерия Фридмана $p > 0,05$). Сравнение уровня креатинина на 1-4 неделях исследования у группы, получавшей водное извлечение из травы ТП выявило статистически значимые различия (результат применения критерия Фридмана $p = 0,01$). После проведения попарных сравнений выявили следующие отличия: между 1 и 2 неделями (медиана разниц значений равна 3), 1 и 3 неделями (медиана разниц значений равна 16), 2 и 3 неделями (медиана разниц значений равна 13).

При анализе уровня мочевины у животных 1 группы отмечали отсутствие значимых отличий по сравнению с другими исследуемыми группами (по критерию Краскела-Уоллеса) и наличие различий по критерию Фридмана. При оценке уровня креатинина отмечали его незначительное увеличение к 14-м суткам (критерий Краскела-Уоллеса). По динамике данных показателей можно говорить об отсутствии функциональных изменений со стороны почек.

Введение животным водного извлечения тимьяна ползучего приводило к увеличению уровня креатинина к 14-28-м суткам исследования, при этом отсутствовали значимые изменения в уровне мочевины. Оценивая указанные показатели можно сказать об отсутствии выраженных функциональных изменений в почках.

Выводы

1. Введение водных и спиртовых извлечений тимьяна Маршалла в дозе 1000, 3000 и 5000 мг/кг, а также водных и спиртовых извлечений тимьяна ползучего в дозе 1000 и 3000 мг/кг не вызывало гибели животных; в группах мышей, получавших водные и спиртовые извлечения тимьяна ползучего в дозе 5000 мг/кг, зафиксирована гибель по одному животному из группы. По классификации К.К. Сидорова все извлечения относятся к группе «Относительно безвредно» (VI класс токсичности).
2. При оценке углеводного обмена были установлены следующие изменения: введение водных извлечений тимьяна Маршалла и тимьяна ползучего в течение 28-и суток приводило к статистически значимому снижению уровня глюкозы. При этом более выраженный гипогликемический эффект оказывало водное извлечение тимьяна Маршалла.
3. При изучении функционального состояния печени и сердца были установлены минимальные изменения: в течение всего эксперимента после введения водных извлечений тимьяна Маршалла и тимьяна ползучего не установлено статистически значимых отклонений в уровне

ЩФ, ЛДГ, холестерина, ТАГ. Отмечали увеличение активности печеночных аминотрансфераз по сравнению с контрольными животными к 28-м суткам исследования в группе животных, получавших водное извлечение тимьяна Маршалла и к 21-28-м суткам – увеличение активности АЛТ, АСТ в группе, получавшей водное извлечение тимьяна ползучего.

4. При оценке функционального состояния почек было установлено отсутствие выраженных функциональных изменений: уровень мочевины оставался в пределах нормальных значений, при оценке уровня креатинина отмечалось его увеличение к 14-м суткам при введении водного извлечения тимьяна Маршалла, к 14-28-м суткам – водного извлечения тимьяна ползучего.
5. Результаты проведенного исследования не выявили существенных изменений в биохимических показателях крови крыс при введении водных извлечений тимьяна Маршалла и тимьяна ползучего, что на биохимическом уровне подтверждает безопасность применения извлечений из данного вида растительного сырья.

Литература (references)

1. Авдеева О.И., Макаренко И.Е., Макарова М.Н. и др. Гармонизация исследований по проведению острой токсичности в соответствии с российскими и зарубежными требованиями // Международный вестник ветеринарии. – 2015. – №1. – С. 103-109. [Avdeeva O.I., Makarenko I.E., Makarova M.N. i dr. // *Mezhdunarodnyi vestnik veterinarii*. International Bulletin of Veterinary Medicine. – 2015. – N1. – P. 103-109. (in Russian)]
2. Бунятян Н.Д., Васильев А.Н., Верстакова О.Л. и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с. [Bunyatyan N.D., Vasil'ev A.N., Verstakova O.L. i dr. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv* / Pod red. A.N. Mironova. – М.: Grif i K, 2012. – 944 p. (in Russian)]
3. Каретникова А.Ю., Шереметьева А.С., Дурнова Н.А. Изучение острой токсичности извлечений из травы тимьяна маршалла и их влияния на биохимические показатели крови // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2022. – Т.6. – №2. – С. 7-17. [Karetnikova A.Yu., Sheremet'eva A.S., Durnova N.A. Journal of Siberian Medical Sciences. – 2022. – V.6. – N2. – P. 7-17. (in Russian)]
4. Коросов А.В., Калинин Н.М. Количественные методы экологической токсикологии: учеб.-метод. пособие. Петрозаводск: Петрозаводск гос. ун-т, 2003. 52 с. [Korosov A.V., Kalinkina N.M. *Kolichestvennye metody ekologicheskoi toksikologii: ucheb.-metod. posobie*. Petrozavodsk: Petrozavodsk gos. un-t, 2003. – 52 p. (in Russian)]
5. Полуконова Н.В., Наволокин Н.А., Дурнова Н.А. и др. Способ получения сухого экстракта из растительного сырья, обладающего биологической активностью. // Патент РФ на изобретение № 2482863. Опубликовано 27.05.2013. Бюллетень №15. [Polukonova N.V., Navolokin N.A., Durnova N.A. i dr. *Sposob polucheniya sukhogo ekstrakta iz rastitel'nogo syr'ya, obladayushchego biologicheskoi aktivnost'yu*. The method of obtaining a dry extract from plant materials with biological activity. // Patent of Russian Federation N2482863. Publication 12.08.2015. Bulletin N15 (in Russian)]
6. Старчак Ю.А. Фармакогностическое изучение растений рода тимьян (*Thymus L.*) как перспективного источника получения фитопрепаратов: Дис. ... докт. фармацевт. наук. – Курск, 2016. – 472 с. [Starchak Yu.A. *Farmakognosticheskoe izuchenie rastenii roda tim'yan (Thymus L.) kak perspektivnogo istochnika polucheniya fitopreparatov (doctoral dis.)*. Pharmacognostic study of plants of the genus thyme (*Thymus L.*) as a promising source of phytopreparations (Doctoral Thesis). – Kursk, 2016. – 472 p. (in Russian)]
7. Шереметьева А.С., Каретникова А.Ю., Дурнова Н.А. и др. Сравнительное исследование влияния экстрактов тимьяна Маршалла на когнитивные функции мышей в радиальном лабиринте // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2021. – Т.19. – №4. – С. 443- 449. [Sheremet'eva A.S., Karetnikova A.Yu., Durnova N.A. i dr. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2021. – V.19. – N4. – P. 443-449. (in Russian)] DOI: 10.17816/RCF194443-449
8. Шереметьева А.С., Напшева А.М., Дурнова Н. А. Противоопухолевая активность *in vivo* водного и спиртового экстрактов *Thymus marschallianus* Willd // Фармация и фармакология. – 2021. – Т.9. – №6. – С. 476-484. [Sheremet'eva A.S., Napsheva A.M., Durnova N. A. *Farmatsiya i farmakologiya*. Pharmacy & Pharmacology. – 2021. – V.9. – N6. – P. 476-484. (in Russian)] DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-6-476-484
9. Шереметьева А.С., Шаповал О.Г., Фролкова А.В. и др. Антимикробная активность экстрактов тимьяна Маршалла и тимьяна ползучего в отношении клинических штаммов микроорганизмов // Традиционная

- медицина. – 2021. – №3(66). – С. 27-32. [Sheremet'eva A.S., Shapoval O.G., Frolova A.V. i dr. *Traditsionnaya meditsina*. Traditional medicine. – 2021. – N3(66). – P. 27-32. (in Russian)] DOI: 10.54296/18186173_2021_3_27
10. Chen J., Mangelinckx S., Adams A. et al. Natural flavonoids as potential herbal medication for the treatment of diabetes mellitus and its complications. // *Natural product communications*. – 2015. – N10(1). – P. 187 - 200. DOI: 10.1177/1934578X1501000140
11. Sevastre-Berghian A.C., Ielciu I., Mitre A.O. et al. Targeting oxidative stress reduction and inhibition of HDAC1, MECP2, and NF-κB pathways in rats with experimentally induced hyperglycemia by administration of *Thymus marshallianus* Willd. extracts // *Frontiers in Pharmacology*. – 2020. – N11. – ID581470

Информация об авторах

Шереметьева Анна Сергеевна – старший преподаватель кафедры общей биологии, фармакогнозии и ботаники СГМУ им. В.И. Разумовского. E-mail: anna-sheremetyewa@yandex.ru

Каретникова Алена Юрьевна – студентка лечебного факультета СГМУ им. В.И. Разумовского. E-mail: alyona.karetnikova@mail.ru

Матвиенко Ульяна Андреевна – аспирант кафедры общей биологии, фармакогнозии и ботаники СГМУ им. В.И. Разумовского. E-mail: matvienko.ulia2104@gmail.com

Дурнова Наталья Анатольевна – доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой общей биологии, фармакогнозии и ботаники, декан фармацевтического факультета СГМУ им. В.И. Разумовского. E-mail: ndurnova@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.32:615.074

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.25 EDN: UBMWUX

ЗАКОНОМЕРНОСТИ В РАСПРЕДЕЛЕНИИ ЭЛЕМЕНТОВ В НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ *CENTAUREA CYANUS* L.© Ханина М.А.¹, Лежнина М.Г.¹, Подолина Е.А.², Зинин Д.С.¹, Кузнецова Ю.А.¹,
Родин А.П.¹¹Государственный гуманитарно-технологический университет, Россия, 142611, Орехово-Зуево,
ул. Зеленая, 22²Московский политехнический университет (филиал в г. Электросталь), Россия, 144000, Электросталь,
ул. Первомайская, 7*Резюме*

Цель. Выявить закономерности в распределении элементов по органам *C. cyanus* (листья, стебли, корзинки, краевые цветки, трава) в зависимости от их концентрации и атомного порядкового номера.

Методика. Элементный состав образцов *C. cyanus* исследовали методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой с использованием масс-спектрометра ELAN DRC-e ICP-MS и оптико-эмиссионного спектрометра Agilent 715 ICP-OES. Пробоподготовка для анализа элементов включала обработку навески растительного материала азотной кислотой с последующим использованием микроволновых систем разложения Speedwave TM MWS-3+ и BERGHOF. Статистическую обработку полученных результатов химического анализа осуществляли в программе Microsoft® Excel 2010 с вычислением погрешностей косвенных измерений, на основе опорных значений концентраций элементов и их погрешностей. Сопоставление концентраций 60 элементов проводили с использованием метода наименьших квадратов.

Результаты. В исследуемых образцах травы и морфологических частей *C. cyanus* обнаружено 66 элементов. Исследуемые образцы идентичны по составу элементов, но различаются по их содержанию. Составлены аккумулятивные ряды элементов по убыванию их концентраций для каждого объекта исследования. Сопоставление концентраций 60 элементов (в соответствии с логарифмической шкалой) в объектах исследования показали высокие корреляционные связи ($R^2 = 0,99$). Для травы и морфологических частей *C. cyanus* рассчитаны среднегеометрические значения содержания 60 химических элементов, их логарифмы. Выявлена однотипная закономерность, отложенная в логарифмической шкале, в распределении элементов в зависимости от их концентрации и атомного порядкового номера в траве и морфологических частях *C. cyanus*.

Заключение. Выявлена однотипная закономерность в распределении химических элементов в траве и морфологических органах (краевые цветки, стебли, листья, корзинки) *C. cyanus* в зависимости от концентрации и атомного порядкового номера элемента.

Ключевые слова. *Centaurea cyanus* L., логарифмы концентраций, корреляция, элементный профиль

REGULARITIES IN THE DISTRIBUTION OF ELEMENTS IN THE ABOVEGROUND PART OF *CENTAUREA CYANUS* L.Khanina M.A.¹, Lezhnina M.G.¹, Podolina E.A.², Zinin D.S.¹, Kuznetsova Yu.A.¹, Rodin A.P.¹¹State University of Humanities and Technology, 22, Zelenaya St., 142611, Orekhovo-Zuyevo, Russia²Moscow Polytechnic University (branch in Elektrostal), 7, Pervomayskaya St., 144000, Elektrostal, Russia*Abstract*

Objective. To identify patterns in the distribution of elements by organs of *C. cyanus* (leaves, stems, baskets, edge flowers, grass) depending on their concentration and atomic order number.

Methods. The elemental composition of the *C. cyanus* specimens has been investigated using inductively bound plasma mass spectrometer ELAN DRC-e ICP-MS and the Agilent 715 ICP-OES optical emission spectrometer. Sample preparation for element analysis included attachment treatment of plant material with nitric acid followed by microwave decomposition systems Speedwave TM MWS-3+ and BERGHOF. Statistical processing of the obtained chemical analysis results was carried out in Microsoft® Excel 2010 with calculation of errors of indirect measurements, on the basis of reference values of element concentrations and their errors. Concentrations of 60 elements were compared using the least squares method.

Results. 66 elements were found in the studied herbal specimens and morphological parts of *C. cyanus*. The specimens are identical in composition but differ in content. Accumulative series of elements with decreasing concentrations for each object of study have been compiled. A comparison of 60 element concentrations (according to a logarithmic scale) showed high correlation ($R^2 = 0.99$) in the study subjects. For grass and morphological parts of *C. cyanus*, geometric mean values of 60 chemical elements, their logarithms have been calculated. It reveals a similar pattern, deposited in the logarithmic scale, in the distribution of elements depending on their concentration and atomic sequence number in the grass and morphological parts of *C. cyanus*.

Conclusions. A same type of regularity in the distribution of chemical elements in the grass and morphological organs (edge flowers, stems, leaves, baskets) of *C. cyanus* has been identified, depending on the concentration and atomic sequence number of the element.

Keywords: *Centaurea cyanus* L., concentration logarithms, correlation, elemental profile

Введение

Василек синий *Centaurea cyanus* L. (Asteraceae) широко распространенное лекарственное растение [9]. В диком виде зарослей не образует, но легко вводится в культуру [5]. В медицинской практике используют краевые и срединные цветки *C. cyanus* как диуретическое и желчегонное средство [7, 14]. В народной медицине применяют все части растения при широком спектре заболеваний [2]. Экспериментально установлено, что проявление противовоспалительного и гастропротективного действия экстрактов из цветков и надземной части *C. cyanus* обусловлено наличием биоэлементного комплекса [15, 16, 17].

Возросший в последнее время интерес к исследованию элементного состава лекарственных растений обусловлен тем, что элементы играют важную роль в проявлении биологической активности фитопрепаратов [13], а также выявлением закономерностей в их распределении в растениях [6, 11]. Известно, что окружающая среда (химический состав почвы, воды, воздуха), в которой происходило развитие и становление определенного вида растения может в дальнейшем определять состав и содержание химических элементов в представителях данного таксона [1, 6]. В процессе филогенеза состав, содержание и соотношение химических элементов в определенных концентрациях оказались генетически закрепленными для каждого вида [1, 13]. Устойчивость растений при изменяющихся условиях среды обитания обеспечивается постоянством их внутренней среды (гомеостазом), что в свою очередь обеспечивается определенным соотношением состава и содержания элементов в них [1, 6]. Выявлено, что для растений, относящихся к разным видам, при совместном их произрастании на определенной территории, в одинаковых условиях, отмечается видовая специфичность в элементном составе, что получило подтверждение исследованиями в лабораторных условиях [3].

Целью настоящей работы является выявление закономерностей в распределении элементов по органам *C. cyanus* (листьев, стеблей, корзинок, цветков, травы) в зависимости от их концентрации и атомного порядкового номера.

Методика

Исследовались трава *C. cyanus* (объект 1) и ее морфологические части: краевые цветки (объект 2), листья (объект 3), стебли (объект 4) и корзинки (объект 5). Растения выращены на опытных

участках «Аптекарского огорода ГГТУ» (г. Орехово-Зуево Московская область) в 2018 г. Образцы для исследований собраны в фазе цветения растений, высушены воздушно-теневогой сушкой.

Элементный состав образцов исследовали методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС) с использованием масс-спектрометра ELAN DRC-e ICP-MS и оптико-эмиссионного спектрометра Agilent 715 ICP-OES на базе испытательного центра ООО ХАЦ «Плазма» (г. Томск).

Таблица 1. Диапазоны измерений, относительные значения показателей воспроизводимости и точности при доверительной вероятности $P=0,95$

Определяемые элементы	Диапазон измерений определяемого элемента, мкг/г	Показатель воспроизводимости, σ_R , мкг/г	Показатель точности, $\pm \Delta$, мкг/г	Диапазон измерений определяемого элемента, мкг/г	Показатель воспроизводимости, σ_R , мкг/г	Показатель точности, $\pm \Delta$, мкг/г
Na	14,0-100	0,10×C _{Me}	0,20×C _{Me}	100-100000	0,08×C _{Me}	0,15×C _{Me}
Mg	1,0-100					
Al	4,0-100					
P	9,0-100					
S	10,0-100					
K	27,0-100					
Ca	7,0-100	0,10×C _{Me}	0,20×C _{Me}	100-10000	0,08×C _{Me}	0,15×C _{Me}
Ti, Mn	1,0-100					
Fe	8,0-100	0,13×C _{Me}	0,25×C _{Me}	10-100	0,10×C _{Me}	0,20×C _{Me}
Li	0,020-10,0					
B	1,0-10					
Sc	0,90-10,0					
V	0,040-10,0					
Cr	0,30-10,0					
Co, Ga, Rh, Pd, Cd, Bi	0,010-10,0					
Ni, Rb	0,10-10,0					
Cu, Zn, As, Se, Sn	0,4-10,0					
Sr	0,080-10,0					
Mo, Sb	0,030-10,0					
Ag, Pb	0,020-10,0					
Te	0,070-10,0					
Ba	0,060-10,0	0,15×C _{Me}	0,30×C _{Me}	1-10	0,13×C _{Me}	0,25×C _{Me}
Be	0,0080-1,0					
Cs, Nd, Sm, Eu, Tb, Tm	0,0040-1					
Y, La, Ce, Ir, Au, Hg, Th	0,0030-1					
Pr, Lu, Tl, U	0,0020-1					
Gd, Pt	0,0070-1					
Dy	0,0090-1					
Ho, Er, Yb	0,0050-1					

Пробоподготовка для анализа элементов заключалась в обработке навески измельченного растительного образца азотной кислотой с дальнейшим использованием микроволновых систем разложения Speedwave TM MWS-3+ и BERGHOF. Используемая методика ИСП-МС для количественного мультиэлементного анализа растительных объектов характеризуется высокой чувствительностью и возможностью определения одновременно более 60 элементов при анализе одной пробы. Точность и правильность данного анализа обеспечивается использованием государственных стандартных образцов (ГСО) для построения градуировочных графиков. Методики, разработанные в ООО «ХАЦ «Плазма», аттестованы в соответствии с ГОСТ Р 8.563-96 «ГСИ. Методики выполнения измерений» и аккредитованы метрологической службой ФГУП «УНИИМ». Погрешности установленных концентраций элементов соответствуют методике НСАМ № 512-МС (ред. 2017 г.) «Определение элементного состава образцов растительного происхождения (травы, листья) атомно-эмиссионным (АЭС) и масс-спектральным (МС) методами анализа», аттестованной метрологической службой ФГБУ «Всероссийский научно-исследовательский институт минерального сырья имени Н.М. Федоровского» в соответствии с

ГОСТ Р 8.563-2009 г. В табл. 1 представлены усредненные и обобщенные показатели качества измерений при определении элементов в пробах растительного происхождения методами АЭС – ИСП и МС – ИСП. Статистическую обработку полученных результатов химического анализа осуществляли в программе Microsoft® Excel 2010 с вычислением погрешностей косвенных измерений, на основе опорных значений концентраций элементов и их погрешностей. Сопоставление концентраций 60 элементов проводили с использованием метода наименьших квадратов.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате анализа обнаружено 66 химических элементов за исключением органоидов (H, C, O, N, S). Количественное содержание установлено для 60 элементов, кроме Sc, Ge, Ru, Re, Tl, Pt, концентрации которых оказались ниже предела обнаружения. При сравнительном анализе состава и содержания элементов, в исследуемых объектах установлено, что трава и ее морфологические части (краевые цветки, стебли, листья и корзинки) различий по составу элементов не имеют, но по их содержанию различаются (табл. 2). Наибольшие концентрации биогенных элементов (Mg, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Mo) отмечается для листьев и краевых цветков.

Таблица 2. Результаты анализа элементов травы *C. cyanus* и ее морфологических частей (в мкг/г), где 1 – трава, 2 – цветки краевые, 3 – листья, 4 – стебли, 5 – корзинки

	Объекты исследования						Объекты исследования				
	1	2	3	4	5		1	2	3	4	5
Li	0,061	0,16	0,23	0,062	0,077	In	0,0016	0,0032	0,0012	0,0022	0,001
Be	0,012	0,0086	0,0069	0,006	0,006	Sn	1,26	0,79	1,44	0,76	1,00
B	7,3	17,2	13,3	7,1	9,05	Sb	0,01	0,022	0,05	0,01	0,02
Na	1159,2	603,1	821,1	846,0	1328,0	Te	0,0006	0,0006	0,0006	0,0005	0,0004
Mg	1606,0	2254,0	2360,2	1597,0	1660,0	I	0,072	0,045	0,075	0,052	0,143
Al	77,7	241,2	330,5	75,6	86,2	Cs	0,008	0,03	0,037	0,009	0,0098
P	2600,0	2905,0	3400,0	3200,0	2100,0	Ba	24,3	2,98	5,7	10,0	51,3
K	14401,0	28852,0	9870,0	19300,0	18691,0	La	0,0295	0,092	0,130	0,027	0,026
Ca	4552,0	6311,0	6072,0	2731,0	6881,0	Ce	0,055	0,18	0,258	0,050	0,049
Sc	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	Pr	0,008	0,021	0,027	0,007	0,007
Ti	3,94	13,8	14,6	4,29	5,35	Nd	0,029	0,083	0,114	0,025	0,027
V	0,13	0,39	0,35	0,3	0,3	Sm	0,004	0,017	0,022	0,003	0,004
Cr	1,41	1,54	1,41	1,52	1,49	Eu	0,01	0,007	0,008	0,007	0,017
Mn	19,0	24,4	36,1	18,4	24,2	Gd	0,004	0,016	0,020	0,004	0,004
Fe	78,8	260,2	303,0	78,3	91,3	Tb	0,0005	0,0022	0,002	0,001	0,001
Co	0,11	0,20	0,27	0,11	0,20	Dy	0,003	0,012	0,014	0,003	0,003
Ni	2,07	3,47	4,72	1,71	2,34	Ho	0,001	0,0024	0,003	0,001	0,001
Cu	9,8	16,8	26,8	14,9	8,6	Er	0,002	0,0066	0,008	0,002	0,002
Zn	73,9	74,4	89,8	94,6	65,1	Tm	0,0003	0,001	0,002	0,0003	0,0004
Ga	0,027	0,058	0,076	0,027	0,029	Yb	0,002	0,0062	0,007	0,002	0,003
Ge	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	Lu	0,0003	0,0009	0,001	0,0003	0,0004
As	0,05	0,045	0,059	0,06	0,04	Hf	0,001	0,006	0,008	0,002	0,002
Br	28,20	17,3	26,3	25,6	27,3	Ta	0,007	0,012	0,02	0,009	0,011
Se	0,20	0,087	0,13	0,2	0,2	W	0,01	0,025	0,04	0,01	0,01
Rb	12,8	16,07	12,1	19,5	14,5	Re	<0,0005	<0,0005	<0,0005	<0,0005	<0,0005
Sr	22,6	8,21	14	14,2	37,1	Pt	<0,0005	0,00067	0,00037	<0,0005	0,0002
Y	0,02	0,072	0,09	0,02	0,02	Au	0,01	0,0028	0,007	0,017	0,014
Zr	0,04	0,17	0,22	0,05	0,06	Hg	0,0006	0,0044	0,0012	0,0004	0,0006
Nb	0,01	0,032	0,05	0,01	0,01	Tl	<0,0005	<0,0005	<0,0005	<0,0005	<0,0005
Mo	0,35	0,57	1,16	0,29	0,42	Pb	0,13	0,19	0,29	0,07	0,15
Ru	<0,0005	<0,0005	<0,0005	<0,0005	<0,0005	Bi	0,0013	0,0041	0,0087	0,0035	0,0020
Ag	0,03	0,011	0,02	0,02	0,03	Th	0,0095	0,031	0,0367	0,0084	0,0078
Cd	0,27	0,11	0,24	0,41	0,46	U	0,0026	0,0091	0,0101	0,0023	0,0028

Содержание каждого элемента в исследуемых образцах колеблется в достаточно широких пределах (от 2-4 до 15 раз). После распределения элементов по убыванию их концентраций (до 0,5 мкг/г) в исследуемых объектах получены следующие ряды, включающие 18 элементов (табл. 3).

Сравнительный анализ аккумулятивных рядов элементов по убыванию концентраций еще раз подтвердил, что по составу и содержанию элементов исследуемые объекты очень близки, однако можно выделить две группы по наибольшему сходству последовательности элементов в них: первая включает образцы травы, стеблей и корзинок, вторая – образцы краевых цветков и листьев.

Таблица 3. Аккумулятивные ряды элементов по убыванию их концентраций в траве и морфологических частях *C. cyanus*

Объекты исследования	Аккумулятивные ряды элементов по убыванию их концентраций в мкг/г
1	K > Ca > P > Mg > Na > Fe > Al > Zn > Br > Ba > Sr > Mn > Rb > Cu > B > Ti > Ni > Cr
2	K > Ca > P > Mg > Na > Fe > Al > Zn > Mn > Br > B > Cu > Rb > Ti > Sr > Ni > Cr > Mo
3	K > Ca > P > Mg > Na > Al > Fe > Zn > Mn > Cu > Br > Ti > Sr > B > Rb > Ni > Cr > Mo
4	K > P > Ca > Mg > Na > Zn > Fe > Al > Br > Rb > Mn > Cu > Sr > Ba > B > Ti > Ni > Cr
5	K > Ca > P > Mg > Na > Fe > Al > Zn > Ba > Sr > Br > Mn > Rb > B > Cu > Ti > Ni > Cr

Поскольку в содержании ряда элементов в исследуемых образцах наблюдается значительный разброс величин от 10^4 до 10^{-4} (например, [K] = 28 852 мкг/г и [Hg] = 0,0009 мкг/г), поэтому для возможности проведения дальнейшего сравнительного статистического анализа полученных данных использовали десятичную логарифмическую шкалу для выражения их концентраций.

Для выявления общих закономерностей в распределении элементов по концентрациям в траве и морфологических частях *C. cyanus* проведено сопоставление концентраций 60 элементов (в соответствии с логарифмической шкалой) в исследуемых объектах попарно. Сопоставление концентраций 60 элементов в объектах, показавших наибольшее сходство в последовательности элементов в аккумулятивных рядах элементов по убыванию их концентраций (пары: «трава – стебли», «листья – цветки краевые») показали высокие корреляционные связи ($R^2 = 0,99$) (рис. 1).

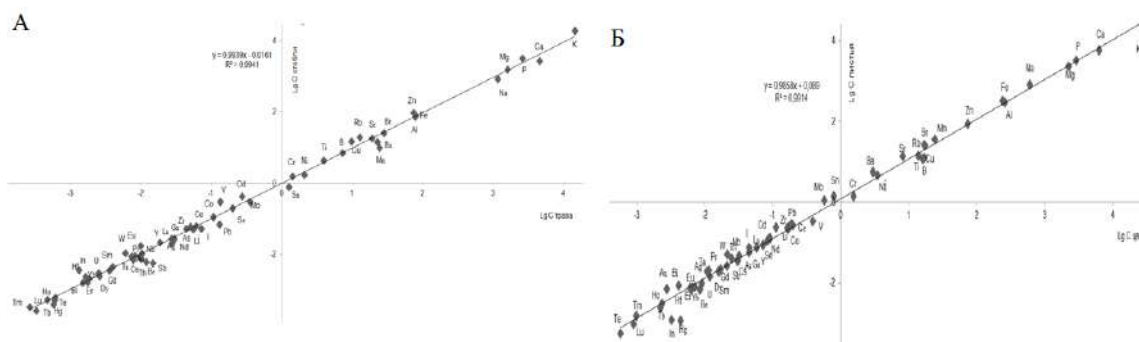


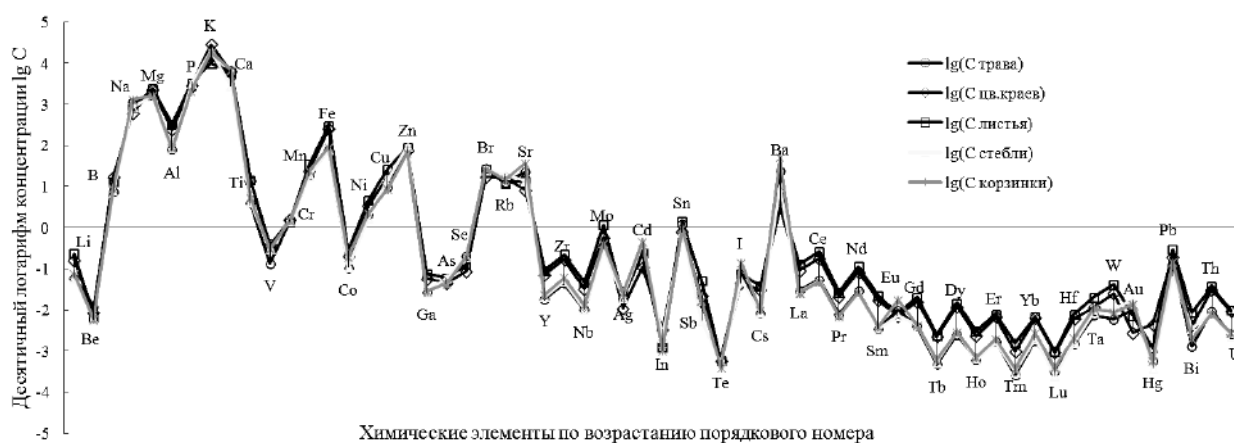
Рис. 1. Корреляционная зависимость между концентрациями 60 элементов, содержащихся в образцах *C. cyanus*: стеблей и травы (А), листьев и краевых цветков (Б) в логарифмической шкале

При сравнительном анализе данных, приведенных в работе [11] и полученных нашими исследованиями, выявлено, что среднегеометрические значения концентраций для *P. fruticosa* и *C. cyanus* близки только по содержанию калия и существенно отличаются по другим элементам (P, Mg, Na, Fe, Al, Zn, Br, Mn, Sr, Rb, Cu, Ba, B). Данный факт может подтверждать предположение о возможности использования результатов статистического анализа концентраций элементов (среднегеометрических значений концентраций элементов \bar{C} (мкг/г), их десятичных логарифмов $\lg \bar{C}$ и дисперсий $\pm \Delta \lg \bar{C}$) для диагностики видовой принадлежности исследуемого растения или его сырья. Следует отметить, что *P. fruticosa* и *C. cyanus* относятся к разным семействам – Rosaceae и Asteraceae, соответственно, что также обуславливает различие в элементном составе этих видов.

Таблица 5. Среднегеометрические значения концентраций элементов \bar{C} (мкг/г), их десятичные логарифмы $\lg \bar{C}$ и погрешности $\pm \Delta \lg \bar{C}$ в траве и морфологических частях *S. suanus*

	\bar{C} , мкг/г	$\lg \bar{C}$	$\pm \Delta \lg \bar{C}$		\bar{C} , мкг/г	$\lg \bar{C}$	$\pm \Delta \lg \bar{C}$		\bar{C} , мкг/г	$\lg \bar{C}$	$\pm \Delta \lg \bar{C}$
K	17140,4225	4,2340	0,0291	V	0,2766	-0,5582	0,0486	Pr	0,0117	-1,9321	0,0583
Ca	5047,9003	3,7031	0,0291	Cd	0,2680	-0,5719	0,0486	Ta	0,0111	-1,9554	0,0583
P	2801,5440	3,4474	0,0291	Co	0,1662	-0,7792	0,0486	Eu	0,0094	-2,0253	0,0583
Mg	1866,4117	3,2710	0,0291	Se	0,1540	-0,8126	0,0583	Au	0,0087	-2,0623	0,0583
Na	915,8826	2,9618	0,0291	Pb	0,1491	-0,8265	0,0486	Be	0,0076	-2,1200	0,0583
Fe	134,7379	2,1295	0,0353	Li	0,1016	-0,9932	0,0486	Gd	0,0075	-2,1237	0,0583
Al	132,2120	2,1213	0,0353	Ce	0,0905	-1,0433	0,0583	Sm	0,0070	-2,1531	0,0583
Zn	78,8286	1,8967	0,0388	Zr	0,0876	-1,0573	0,0506	Dy	0,0052	-2,2862	0,0583
Br	24,5623	1,3903	0,0388	I	0,0711	-1,1484	0,0486	U	0,0043	-2,3616	0,0583
Mn	23,6721	1,3742	0,0388	As	0,0509	-1,2930	0,0583	Yb	0,0034	-2,4700	0,0583
Sr	16,8785	1,2273	0,0410	La	0,0478	-1,3207	0,0583	Bi	0,0032	-2,4946	0,0583
Rb	14,7665	1,1693	0,0388	Nd	0,0450	-1,3465	0,0583	Er	0,0031	-2,5059	0,0583
Cu	14,1524	1,1508	0,0430	Ga	0,0390	-1,4085	0,0486	Hf	0,0030	-2,5264	0,0583
Ba	11,6128	1,0649	0,0449	Y	0,0358	-1,4459	0,0583	In	0,0017	-2,7641	0,0583
B	10,0367	1,0016	0,0449	Ag	0,0198	-1,7024	0,0546	Ho	0,0011	-2,9475	0,0583
Ti	7,1160	0,8522	0,0388	Nb	0,0185	-1,7318	0,0546	Tb	0,0010	-3,0158	0,0583
Ni	2,6711	0,4267	0,0486	Sb	0,0173	-1,7629	0,0565	Hg	0,0009	-3,0328	0,0583
Cr	1,4745	0,1687	0,0486	Cs	0,0151	-1,8204	0,0583	Tm	0,0005	-3,2615	0,0583
Sn	1,0166	0,0072	0,0486	Th	0,0148	-1,8307	0,0583	Te	0,0005	-3,2799	0,0583
Mo	0,4915	-0,3085	0,0486	W	0,0140	-1,8525	0,0565	Lu	0,0005	-3,3073	0,0583

При анализе больших массивов данных, для поиска и выявления каких-либо закономерностей часто прибегают к их визуализации. Визуализация распределения химических элементов в различных объектах живой и неживой природы предпринимались и раньше [4, 10]. В настоящей работе предпринята аналогичная попытка. На рисунке 2 представлены диаграммы, отражающие зависимости концентраций химических элементов в объектах исследования от их атомного порядкового номера в Периодической системе химических элементов Д.И. Менделеева (отложена в логарифмической шкале).

Рис. 2. Периодическая зависимость логарифма концентрации химических элементов в траве и морфологических частях *S. suanus*

Визуальный анализ диаграмм, отражающих периодическую зависимость в распределении элементов в объектах исследования, показывает их идентичность. Можно отметить, что выделяются две группы образцов по наибольшему совпадению рисунка диаграмм: 1 – травы, стеблей и корзинок, 2 – краевых цветков и листьев. Поскольку профиль построенных диаграмм практически одинаков для всех исследованных образцов, его можно позиционировать в качестве маркера («отпечатков пальцев») не только для краевых цветков *S. suanus*, но и для всей надземной части данного растения.

Заключение

В результате проведенного исследования содержания 60 элементов в надземной части *C. cyanus* L. выявлены закономерности распределения их по концентрациям в зависимости от органа растения. Наблюдаются высокие корреляционные связи логарифмов концентраций элементов в краевых цветках с логарифмами концентраций элементов в траве, стеблях, листьях, корзинках ($R=0,98-1,00$). Вычислены среднегеометрические значения содержания 60 элементов в образцах *C. cyanus*. Визуализация элементных профилей травы и морфологических частей *C. cyanus* показала однотипную периодическую закономерность в распределении элементов. Диаграмму, отражающую периодическую зависимость логарифма концентрации содержания элементов в траве и морфологических органах можно рекомендовать в качестве маркера для диагностики видовой принадлежности сырья *C. cyanus*.

Литература (references)

1. Бгатов А.В. Биогенная классификация химических элементов // *Философия науки*. – 1999. – №2. – С. 29-37. [Bgatov A.V. *Filosofija nauki*. Philosophy of Science– 1999. – N2. – P. 29-37. (in Russian)]
2. Буданцев А.Л. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. – СПб-М: Товарищество научных изданий КМК, 2012. – Т.5. Часть 1. – 317 с. [Budancev A.L. *Rastitel'nye resursy Rossii: Dikorastushhie cvetkovye rastenija, ih komponentnyj sostav i biologicheskaja aktivnost'*. Wild flower plants, its composition and biological activity. – Saint-Petersburg-Moscow: Tovarishhestvo nauchnyh izdanij KMK, 2012. – V. 5. Part 1. – 317 p. (in Russian)]
3. Валеева Г.Р. Роль отдельных факторов формирования элементного состава растений: Автореф. дис. ... канд. хим. наук. – Казань, 2004. – 24 с. [Valeeva G.R. *Rol' otdel'nyh faktorov formirovanija jelementnogo sostava rastenij* (kand. dis.). The role of individual factors in the formation of the elemental composition of plants (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Kazan', 2004. – 24 p. (in Russian)]
4. Гринвуд Н., Эрншо А. Химия элементов. – М: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2008. – Т.1. – 607 с. [Grinvud N., Jernsho A. *Himija jelementov*. Chemistry of the elements. – Moscow: BINOM. Laboratorija znaniy, 2008. – V. 1. – 607 p. (in Russian)]
5. Загоруйко С.П., Пospelова А.Д. Влияние сроков сева на продуктивность василька синего // *Лекарственные растения: фундаментальные и прикладные проблемы: Материалы I Международной научной конференции*. – Новосибирск, 2013. – С. 285-287. [Zagorul'ko S.P., Pospelova A.D. *Lekarstvennye rastenija: fundamental'nye i prikladnye problem: Materialy I Mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii*. Medicinal Plants: Fundamental and Applied Problems: Proceedings of the I International Scientific Conference. – Novosibirsk, 2013. – P. 285-287. (in Russian)]
6. Кабата-Пендиас А., Пендиас Х. Микроэлементы в почвах и растениях. – М: Мир, 1989. – 439 с. [Kabata-Pendias A., Pendias H. *Mikrojelementy v pochvah i rastenijah*. Trace elements in soil and plants. – Moscow: Mir, 1989. – 439 p. (in Russian)]
7. Куркин В.А. Основы фитотерапии. – Самара: Офорт, 2009. – 963 с. [Kurkin V.A. *Osnovy fitoterapii*. Fundamentals of herbal medicine. – Samara: Ofort, 2009. – 963 p. (in Russian)]
8. Лисянская Д.К., Ханина М.А., Родин А.П. Аспекты фармакогностического исследования *Centaurea cyanus* L. // *Студенческая наука Подмоскoвью: материалы Международной научной конференции молодых ученых*. – Орехово-Зуево, 2016. – С. 390-394. [Lisjanskaja D.K., Khanina M.A., Rodin A.P. *Studencheskaja nauka Podmoskov'ju: materialy Mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii molodyh uchenyh*. Student Science for Moscow Region: Proceedings of the International Scientific Conference of Young Scientists. – Orehovo-Zuevo, 2016. – P. 390-394. (in Russian)]
9. Маевский П.Ф. Флора средней полосы европейской части России. – М: Товарищество научных изданий КМК, 2014. – 636 с. [Maevskij P.F. *Flora srednej polosy evropejskoj chasti Rossii*. Flora of the middle zone of the European part of Russia. – Moscow: Tovarishchestvo nauchnyh izdanij KMK, 2014. – 636 p. (in Russian)]
10. Отмахов В.И., Саркисов Ю.С., Павлова А.Н. и др. Периодические зависимости распределения химических элементов в биологических объектах // *Вестник Томского государственного университета*. – 2019. – № 14. – С. 6-25. [Otmahov V.I. Sarkisov Ju.S., Pavlova A.N. i dr. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta*. Tomsk State University Journal. – 2019. – N14. – P. 6-25. (in Russian)]
11. Павлов В.Е., Храмова Е.П., Хвостов И.В. и др. Обобщенная модель распространенности ряда химических элементов *Pentaphylloides fruticosa* // *Химия растительного сырья*. – 2008. – № 3. – С. 163-

168. [Pavlov V.E., Hramova E.P., Hvostov I.V. i dr. *Khimija rastitel'nogo syr'ja*. Chemistry of plant raw material. – 2008. – N3. – P. 163-168. (in Russian)]
12. Подолина Е.А., Ханина М.А., Лежнина М.Г., Кузнецова Ю.А. Vortex-экстракция и спектрофотометрическое определение танина, и рутина в растительном сырье // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2019. – № 4. – С. 33-38. [Podolina E.A., Khanina M.A., Lezhnina M.G., Kuznecova Ju.A. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta*. Serija: Himija. Biologija. Farmacija. Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy. – 2019. – N4. – P. 33-38. (in Russian)]
13. Решетов Я.Е., Белоусов М.В., Авдеева Е.Ю., Шурупова М.Н. Сравнительное исследование элементного состава и биологически активных веществ растений рода *Saussurea* DC. флоры Восточной Сибири // Химия растительного сырья. – 2018. – № 4. – С. 205-214. [Reshetov Ja.E., Belousov M.V., Avdeeva E.Ju., Shurupova M.N. *Khimija rastitel'nogo syr'ja*. Chemistry of plant raw material. – 2018. – N4. – P. 205-214. (in Russian)]
14. Фармакопейная статья 2.5.0064.18. Василька синего цветки *Centaureae cyani flores*. // Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. – М: ФЭМБ, 2018. – Т.4. – С. 5960-5964. [Pharmacopoeia article 2.5.0064.18 // The State Pharmacopoeia of Russian Federation XIV edition – Moscow: FEMB, 2018. – V. 4. – P. 5960-5964. (in Russian)]
15. Al-Snafi A.E. The pharmacological importance of *Centaurea cyanus* – a review // International Journal Pharmacy Review & Research. – 2015. – V. 5. N4. – P. 379-384.
16. Carola C., Salazar A., Rakers C., Himbert F., Do Q.T., Bernard P., von Hagen J. A cornflower extract containing n-feruloylserotonin reduces inflammation in human skin by neutralizing CCL17 and CCL22 and inhibiting COX-2 and 5-LOX // Mediators of Inflammation. – 2021. – V. 2021. Article ID 6652791 – 13 p.
17. Mlcek J., Rop O. Fresh edible flowers of ornamental plants – A new source of nutraceutical foods // Trends in Food Science & Technology. – 2011. – V. 22. N10. – P. 561-569.

Информация об авторах

Ханина Миниса Абдуллаевна – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой химии ГОУ ВО Государственного гуманитарно-технологического университета Министерства образования Московской области. E-mail: khanina06@mail.ru

Лежнина Марина Георгиевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры химии ГОУ ВО Государственного гуманитарно-технологического университета Министерства образования Московской области. E-mail: xm_86@mail.ru

Подолина Елена Алексеевна – доктор химических наук, доцент, профессор кафедры безопасности и здоровья ФГОУ ВО Московский политехнический университет (филиал в г. Электросталь), E-mail: podolina70@mail.ru

Зинин Дмитрий Сергеевич – кандидат химических наук, старший преподаватель кафедры химии ГОУ ВО Государственного гуманитарно-технологического университета Министерства образования Московской области. E-mail: csreo4@mail.ru

Кузнецова Юлия Александровна – старший преподаватель биолого-химического факультета ГОУ ВО Государственного гуманитарно-технологического университета Министерства образования Московской области. E-mail: hronoksia@mail.ru

Родин Анатолий Петрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и фармацевтических дисциплин ГОУ ВО Государственного гуманитарно-технологического университета Министерства образования Московской области. E-mail: rodinar@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.1.582.683.2.543.456

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.26 EDN: UHMYHS

STUDY OF ANATOMICAL SIGNS OF *LEPIDIUM DRABA* L.

© Fedotova V.V.

*Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, a Branch of Volgograd State Medical University Ministry of Health of Russian Federation, 11, Kalinina, 357532, Pyatigorsk, Russia**Abstract*

Objective. *Lepidium draba* L. (syn. *Cardaria draba* (L.) Desv.), family *Brassicaceae* has an interesting and diverse chemical composition, which includes alkaloids, saponins, glucosinolates, flavonoids, tannins, leucoanthocyanins, acids, terpenoids, essential oil. This plant is characterized by pharmacological effects such as anticancer, hypoglycemic, hypocholesterolemic, antibacterial, antifungal antioxidant, carminative, laxative and expectorant. Thus, *L. draba* is promising for pharmaceutical use.

Methods. *L. draba* herb was collected during the flowering period in the vicinity of Pyatigorsk and Mount Mashuk, Stavropol region, Russia in May 2022. The State Pharmacopoeia XIV was the basis of microscopic analysis of *L. draba* as a raw material.

Results. Anatomical signs of *L. draba* are stomata anisocytic type, trichomes unicellular, heavily sinuous walls of cells of the upper and lower epidermis. Mesophyll of two types – palisade and spongy. The bilayer collenchyma is located under the lower epidermis. In the center is a large vascular bundle of ovoid shape. The stem consists of epidermis, collenchyma chlorenchyma, lignified parenchyma, vascular bundles, sclerenchyma. Cells of epidermis of a petal and sepal of a flower polygonal, the sepal has the anisocytic stomata and the petal has outgrowths.

Conclusions. The received findings will provide reference information for standardization, identification and purity for use of herb of *L. draba* as raw materials for pharmacy and medicine.

Keywords: *Lepidium draba*, collenchyma, cross-section, mesophyll, stomatal anisocytic type, trichomes, vascular bundle

ИЗУЧЕНИЕ АНАТОМИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ *LEPIDIUM DRABA* L.

Федотова В.В.

*Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Россия, 357532, Пятигорск, пр-кт Калинина, 11**Резюме*

Цель. *Lepidium draba* L. (син. *Cardaria draba* (L.) Desv.), семейство *Brassicaceae* характеризуется богатым разнообразным химическим составом, в который входят алкалоиды, сапонины, глюкозинолаты, флавоноиды, дубильные вещества, лейкоантоцианы, кислоты, терпеноиды, эфирное масло. Это растение обладает такими фармакологическими эффектами, как противоопухолевое, гипогликемическое, гипохолестеринемическое, антибактериальное, противогрибковое, антиоксидантное, ветрогонное, слабительное и отхаркивающее. Таким образом, *L. draba* перспективна для потенциального фармацевтического применения.

Методика. Заготовка травы *L. draba* осуществлялась в период цветения в окрестностях г. Пятигорска и горы Машук Ставропольского края Российской Федерации в мае 2022 г. Микроскопический анализ сырья *L. draba* проводился на основании Государственной Фармакопеи XIV изд.

Результаты. Диагностическими анатомическими признаками *L. draba* являются устьица анизоцитного типа, одноклеточные волоски, сильно извилистые стенки клеток верхнего и нижнего эпидермиса. Мезофилл на поперечном срезе листа двух типов - столбчатый и губчатый. Двухслойная колленхима располагается под нижним эпидермисом. В центре находится крупный

проводящий пучок яйцевидной формы. На поперечном срезе стебля выделяется эпидермис, колленхима, хлоренхима, одревесневшая паренхима, проводящие пучки, склеренхима. Клетки эпидермиса лепестка и чашелистика цветка многоугольные, анизокитные устьица располагаются на эпидермисе чашелистика, лепесток имеет сосочковидные выросты.

Заключение. Полученные данные являются диагностической информацией для проведения стандартизации и идентификации травы *L. draba* для использования ее в качестве лекарственного сырья для фармацевтических и медицинских целей.

Ключевые слова: *Lepidium draba*, колленхима, поперечный срез, мезофилл, устьичный аппарат анизокитного типа, волоски, проводящий пучок

Introduction

Lepidium draba L. (syn. *Cardaria draba* (L.) Desv.) is a perennial plant of the family *Brassicaceae*, which has recently attracted increasing interest among researchers and is promising for introduction into medical practice as a medicinal raw materials [1-3].

The pharmacological effects of *L. draba* are carminative [3], antioxidant [4], laxative [3], anticancer [1], antibacterial [2, 4], antifungal, expectorant, hypoglycemic, hypocholesterolemic [3]. *L. draba* due to its remarkable antioxidant and anti-inflammatory properties can protect the kidney and liver injuries against oxymetholone (anabolic androgenic steroid). These features are attributed to the presence of phenolic and flavonoid components [5, 6]. *L. draba* have considerable antioxidant properties and can help to maintain sexual potency and fertility in patients undergoing chemotherapy [7].

Of the chemical compounds of *L. draba* are detected alkaloids, saponins [8], glucosinolates (glucosinalbin, glucoraphanin [9], lucoerucin [10]), flavonoids (kaempferol, quercetin, isorhamnetin), tannins, leucoanthocyanins, acids (ellagic, sinapic, p-coumaric and caffeic acids), terpenoids, essential oil [3].

Methods

The research material was herb of *L. draba* (fig. 1). The herb was torn off during blossoming of the plant in May 2022 in Pyatigorsk, Stavropol region.



Fig. 1. *Lepidium draba* L.

For the preparation of micropreparations herb of *L. draba* was fixed in the system ethyl alcohol-glycerol-water in the ratio 1: 1: 1 or used fresh raw materials. The micropreparations were stained with phloroglucin and concentrated sulfuric acid. Micropreparations were studied on a microscope "Biomed", lenses $\times 4$, $\times 10$, eyepiece $\times 10$. Microphotographs were made on a digital camera «3.0 mp cmos microscope eyepiece new». The analysis of *L. draba* was done according to the requirements of the State Pharmacopoeia XIV [11].

Results

Morphological study. Erect stem of *L. draba* pubescent, corymbose-branched at the top 20-50 cm. Basal leaves characterized by sagittate bases. The base of the leaf can wrap around the stem. Phyllotaxy is alternate. Leaf simple with pinnate venation. The margin is dentate. Pubescence is present on the underside of the leaf. The lower stem leaves are sagittate, middle and upper sessile, oblong or lanceolate, up to 6 cm long, light green, up to 3 cm wide. Inflorescence corymb-like. The smell is fragrant. Sepals without pubescence 1.5-2 mm long, white petals 2.5-4 mm long, pistil one, stamens 6. The fruit is silicula oval-cordate, no pubescence.

Microscopic study of the leaf. The upper epidermis has cells with sinuous walls, stomata of numerous anisocytic type, trichomes unicellular with a thick wall and warty surface. Cells of the lower epidermis have more sinuous walls, more stomata than on the upper epidermis (fig. 2A).

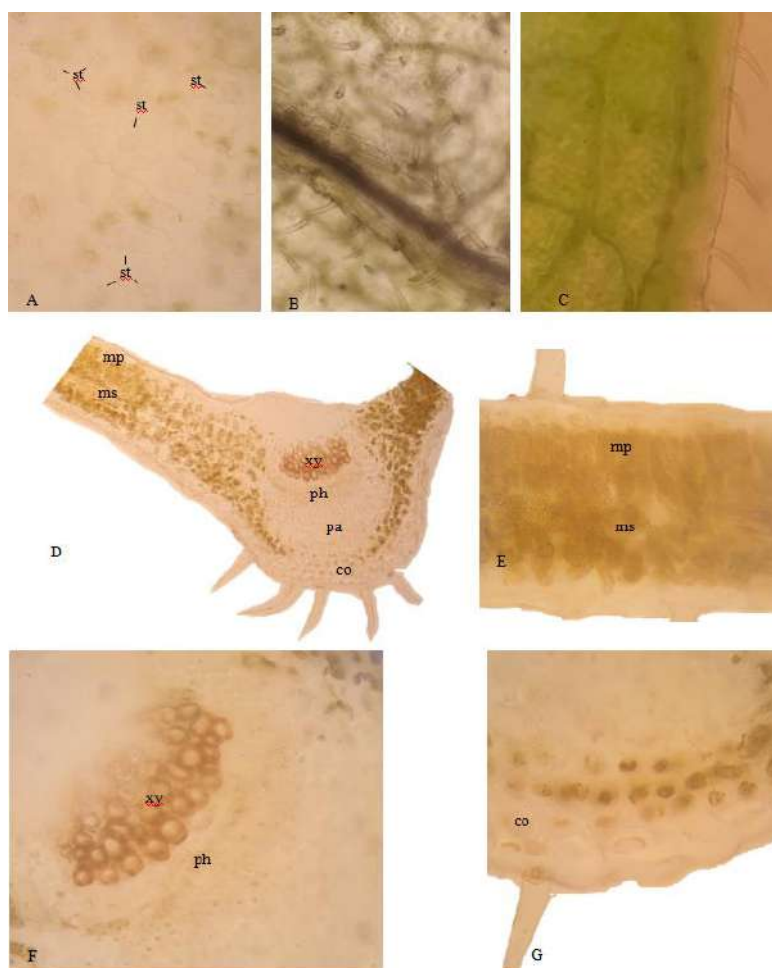


Fig. 2. Leaf of *L. draba*: A – lower epidermis (400 \times); B – lower epidermis with a fragment of the vein (100 \times); C – edge of the leaf (100 \times); D – leaf cross section (100 \times); E – leaf cross section (400 \times); F – vascular bundle (400 \times); G – leaf cross section (400 \times): st – stomata, co – collenchyma, mp - mesophyll palisade, ms - mesophyll spongy, xy – xylem, ph – phloem, pa – parenchyma

Trichomes are located over the entire surface of the leaf, along the vein (Figure 2B), along the edge of the leaf (fig. 2C). Cross-sections of the leaf. The epidermal cells form one layer, they have a cuticle; square shape of epidermal cells. On the upper and lower epidermis there are stomata and trichomes unicellular (fig. 2D).

The bilayer collenchyma is located under the lower epidermis (fig. 2G). Mesophyll of two types – palisade and spongy. The palisade mesophyll is located on top of two layers of rectangular cells, the cells have thin walls and a large number of chloroplasts. Spongy mesophyll located on the lower side of the leaf in 2-3 layers, round or oval cells with the same number of chloroplasts as in palisade mesophyll cells (fig. 2E). In the center is a large vascular bundle of ovoid shape, collateral type, there is cambium (fig. 2F). The rest of the vein is occupied by a parenchyma with round or multifaceted cells.

Cross-sections of the stem (fig. 3A). The first layer is the epidermis, its cells are square in shape, there is a cuticle. The epidermis is densely located in one row (fig. 3B). Collenchyma is located in 1 layer, along the edges - in several layers. Next is 2-3 layers of chlorenchyma, round-shaped cells of different sizes, cells contain a large number of chloroplasts (fig. 3C). After chlorenchyma is located in several layers of parenchyma.

Vascular bundles are arranged in a circle (fig. 3A). Each vascular bundle is open, collateral, ovoid in shape (fig. 3D). Between the vascular bundles are cells of the lignified parenchyma (fig. 3B). Sclerenchyma is located on the side of the phloem and takes 1-3 layers (fig. 3D). The rest of it consists of parenchyma cells, parenchyma cells of oval or round shape of different sizes. The medulla is empty (fig. 3A).

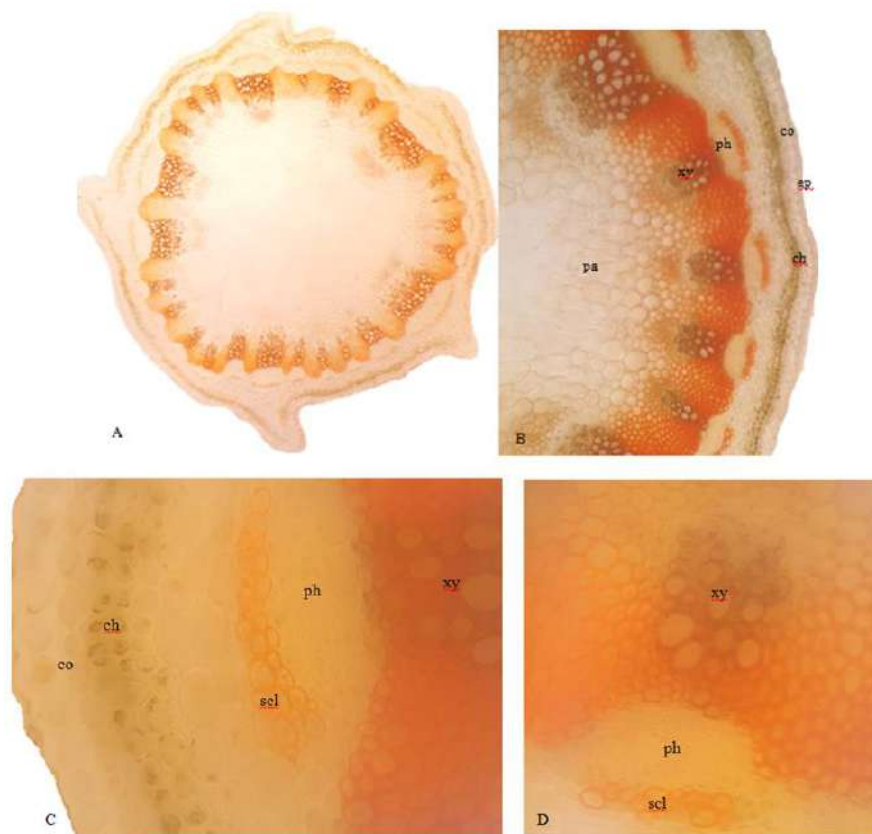


Fig. 3. Cross-sections of the stem (A – $\times 40$; B – $\times 100$; C – $\times 400$; D – $\times 400$) of *L. draba*: ep – epidermis, co – collenchyma, xy – xylem, ph – phloem, pa – parenchyma, ch – chlorenchyma, scl – sclerenchyma

The epidermal cells of the sepal are polygonal, the walls are heavily sinuous, the stomata are of anisocytic type (fig. 4A). The cells of the epidermis of the petal are polygonal with straight walls, there are outgrowths along the edge of the petal (fig. 4B).

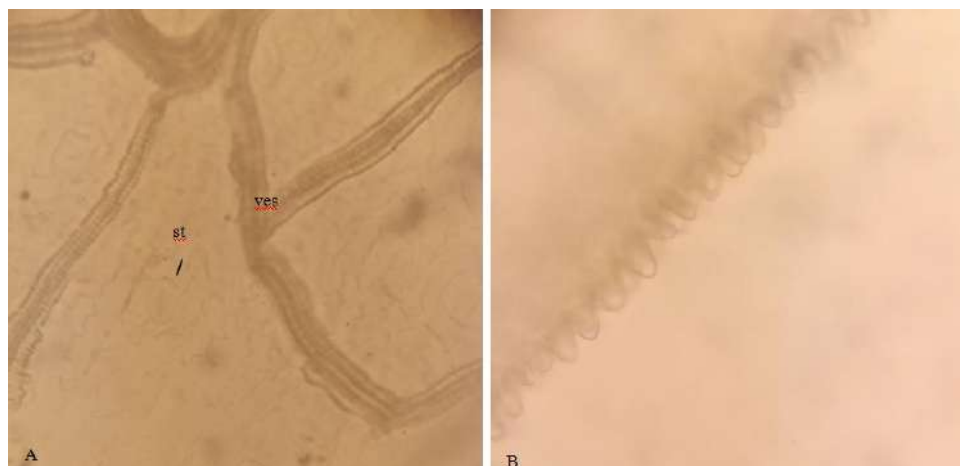


Fig. 4. Flower of *L. draba*: A – epidermis of sepal ($\times 400$); B – epidermis of petal ($\times 400$): st – stomata, ves – vessels

Discussion

The principal morphological signs of the herb of *L. draba* are the corymbose-branched stem. The base of the leaf can wrap around the stem. The leaves differ in shape, so sagittate are the lower leaves, oblong or lanceolate are the middle and upper leaves. White flowers form an inflorescence corymb. The smell is fragrant.

The main microscopic signs of *L. draba* are: heavily sinuous walls of cells of the upper and lower epidermis, stomata anisocytic type, trichomes unicellular. Mesophyll of two types - palisade and spongy. The bilayer collenchyma is located under the lower epidermis.

In the center is a large vascular bundle of ovoid shape. The stem consists of epidermis, collenchyma chlorenchyma, lignified parenchyma, vascular bundles, sclerenchyma. The flower is characterized by polygonal sepal and petal cells, the sepal has the anomocytic stomata and the petal has outgrowths.

The data obtained are generally similar to the analysis of *L. draba* growing in Iran [12]. The difference in the structure of mesophyll of the leaf. In the plant from Russia, the mesophyll palisade is located under the upper epidermis, mesophyll spongy is located under the lower epidermis. The plant from Iran has the mesophyll palisade under the upper and lower epidermis, a mesophyll spongy in the center of the leaf. Perhaps this is due to the hotter climate of Iran.

Conclusion

Phytotherapy is a treatment characterized by the use of plant medicines in a variety of pharmaceutical products. It is a field of medicine that uses plants either to treat disease or as health-promoting agents. Traditional use of phytotherapies generally preserves the original composition and integrity of the source plant, so that either the whole plant, or a desired percentage of its minimally adulterated components, is used for medicinal purposes. Recently, the worldwide use of herbal medicines has grown profusely. Efficacy, quality, safety are important strategies for improving health and for the social inclusion of phytotherapies. One of the plants, due to which it is possible to increase the arsenal of herbal remedies, is *Lepidium draba* L.

It is rich in a variety of biologically active substances and some pharmacological activity is already known for it. In this work, macro- and microscopic pharmacognostic analysis methods were used. It is useful for the identification, purity and standardization of *L. draba* as a raw material for subsequent use in pharmacy and medicine.

References

1. Amer H.C. Evaluation of anticancer, analgesic and anti-inflammatory activities of the ethanolic extract of *Lepidium draba* Linn. leaves // *Advances in Animal and Veterinary Sciences*. – 2017. – V. 5,N1. – P. 7-13.
2. Radonić A., Blažević I., Mastelić J., Zekić M., Skočibušić M., Maravić A. Phytochemical analysis and antimicrobial activity of *Cardaria draba* (L.) Desv. volatiles // *Chemistry and Biodiversity*. – 2011. – V. 8,N6. – P. 1170-1181. doi: 10.1002/cbdv.201000370.
3. Naser E.H., Abo Khthir M.F., Abed S.A. Phytochemistry and therapeutic uses of *Cardaria draba* L.: A review // *Plant Archives*. – 2019. – V.19,N1. – P. 118-125.
4. Sabrina B., Lotfi B., Nassima B. Compositional study, antibacterial and antioxidant potential of *Lepidium draba* L. (*Brassicaceae*) // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. – 2016. – V.7,N2. – P. 283-287.
5. Feng J., Gao H., Yang L., Xie Y., El-Kenawy A.E., El-Kott A.F. Renoprotective and hepatoprotective activity of *Lepidium draba* L. extracts on oxymetholone-induced oxidative stress in rat // *Journal of Food Biochemistry*. – 2022 – V.46, N9. – P. 118-126.
6. Wang Y, Bai L, Li H, Yang W, Li M. Protective effects of *Lepidium draba* L. leaves extract on testis histopathology, oxidative stress indicators, serum reproductive hormones and inflammatory signalling in oxymetholone-treated rat // *Andrologia*. – 2021 – V.11. – P. 18-25.
7. Wang Y, Bai L, Zhang J, Li H, Yang W, Li M. *Lepidium draba* L. leaves extract ameliorated cyclophosphamide-induced testicular toxicity by modulation of ROS-dependent Keap1/Nrf2/HO1, Bax/Bcl2/p53/caspase-3, and inflammatory signaling pathways // *Journal of Food Biochemistry*. – 2021 – V.12. – P. 11-12.
8. Nebras M., Al-Khafaji S., Al-Marzoqi A.H., Hussein J.H. Influence of the crude Phenolic, Alkaloid and Terpenoid compounds extracts of *Cardaria draba* (*Lepidium draba* L.) on Human Pathogenic Bacteria // *European Journal of Botany, Plant Sciences and Phytology*. – 2016. – V. 3,N3. – P. 15-19.
9. Frécharde A., Fabre N., Hannedouche S., Fourasté I. Glucosinolates from *Cardaria draba* // *Fitoterapia*. – 2002. – V. 73,N2. – P. 177-178.
10. Zekić M., Radonić A. Glucosinolate degradation products of *Aurinia leucadea* (Guss.) K.Koch and *Lepidium draba* L. from Croatia // *Natural Product Research*. – 2022. – V.1-5.
11. State Pharmacopoeia of the Russian Federation 14th ed. – Ministry of Health RF, 2018.
12. Mousavi S.M., Sharifi-Rad J. Anatomical, palynological and micromorphological study of seed, trichome and stomata of *Cardaria draba* L. Desv (*Brassicaceae*) in Sistan Iran // *International Journal of Biosciences*. – 2014. – V.5, N11. – P. 63-69.

Information about the author

Fedotova Victoria V. – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Lecturer, Department of Pharmacognosy, Botany and Technology of Phytopreparations of Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, a Branch of Volgograd State Medical University Ministry of Health of Russian Federation. E-mail: bergenyayandex.ru

Информация об авторе

Федотова Виктория Владимировна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии, ботаники и технологии фитопрепаратов Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: bergenyayandex.ru

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

УДК 338.4 + 618.1

3.4.3 Организация фармацевтического дела

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.27 EDN: VFWPLI

ИМПОРТОЗАВИСИМОСТЬ РОССИЙСКОГО РЫНКА ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ЕЕ ПРЕОДОЛЕНИЯ

© Орлов А.С., Кнутарева А.С.

*Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14**Резюме*

Цель. Оценка степени импортозависимости российского рынка гинекологических лекарственных препаратов и разработка комплекса мер, способствующих ее преодолению.

Методика. Исследование базировалось на данных аудита розничных продаж и госпитальных закупок, а также аудита льготного лекарственного обеспечения в сегменте российского фармацевтического рынка, включающем препараты для лечения гинекологических заболеваний, в 2012-2021 гг., предоставленных исследовательской компанией DSM Group.

Результаты. Показано, что российский рынок гинекологических препаратов является крайне импортозависимым, доля зарубежных лекарств в его отдельных сегментах достигает 90%. Наиболее высокая доля импорта наблюдается в розничном сегменте, среди оригинальных гинекологических препаратов и лекарств, не включенных в Перечень ЖНВЛП, а в разрезе АТХ-классификации – в подгруппе G03 [Половые гормоны и модуляторы половой системы]. Среди лидирующих по объемам продаж как в натуральном, так и в стоимостном выражении гинекологических лекарственных препаратов, а также компаний-производителей, преобладают главным образом зарубежные.

Заключение. Предложен комплекс мер, направленных на активизацию процесса импортозамещения на российском рынке гинекологических лекарственных препаратов. Практическая реализация всех запланированных мероприятий должна способствовать не только преодолению импортозависимости, но и развитию производства новых отечественных гинекологических лекарств, что позволит увеличить их доступность для населения и учреждений здравоохранения и в целом повысит уровень лекарственной безопасности нашей страны.

Ключевые слова: российский фармацевтический рынок, гинекологические заболевания, гинекологические лекарственные препараты, импортозамещение, импортозависимость

IMPORT DEPENDENCE OF THE RUSSIAN MARKET OF GYNECOLOGICAL MEDICINES AND POSSIBLE WAYS TO OVERCOME IT

Orlov A.S., Knutareva A.S

*Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, 14, Professor Popov St., 197022, Saint-Petersburg, Russia**Abstract*

Objective. Assessment of the degree of import dependence of the Russian market of gynecological drugs and development of a set of measures to help overcome it.

Methods. The study was based on data from an audit of retail sales and hospital purchases, as well as an audit of preferential medication supply in the segment of the Russian pharmaceutical market, including medicines for the treatment of gynecological diseases, between 2012-2021. Data are provided by the research team DSM Group.

Results. It is shown that the Russian market of gynecological drugs is highly dependent on imports, the share of foreign drugs in its individual segments reaches 90%. The highest share of imports is observed in the retail segment, among the original gynecological drugs and medicines not included in the Vital and

Essential Drugs List, and in terms of ATC classification – in subgroup G03 [Sex hormones and modulators of the reproductive system]. Among the leading gynecological medicines in terms of sales both in kind and in value terms, as well as manufacturing companies, mainly foreign ones predominate.

Conclusion. A set of measures aimed at activating the process of import substitution in the Russian market of gynecological drugs is proposed. The practical implementation of all planned activities should contribute not only to overcoming import dependence, but also to the development of the production of new domestic gynecological drugs, which will increase their availability for the population and healthcare institutions and, in general, increase the level of drug safety in our country.

Keywords: Russian pharmaceutical market, gynecological diseases, gynecological drugs, import substitution, import dependence

Введение

Гинекологические заболевания представляют собой серьезную социально значимую проблему, эффективное решение которой является одним из непереносимых условий воспроизводства здоровых поколений и сохранения здоровья семей. В соответствии с официальными статистическими данными, в России с каждым годом увеличивается численность гинекологических больных, а также происходит «омоложение» воспалительных и злокачественных заболеваний [1]. В такой ситуации для женской части населения, страдающей различными видами гинекологической патологии, требуется эффективное и качественное лекарственное обеспечение, которое в силу сложившейся экономической и геополитической ситуации находится под угрозой в связи с высокой импортозависимостью российского фармацевтического рынка. Проблема импортозависимости является особенно актуальной для тех сегментов рынка, на которых подавляющая доля продаж лекарственных препаратов приходится на продукцию зарубежных производителей. Для таких сегментов рынка в современных условиях импортозамещение становится одной из приоритетных государственных задач, успешное решение которой будет способствовать лекарственной безопасности, а в целом укреплению национальной безопасности и независимости нашей страны.

Целью статьи является оценка степени импортозависимости российского рынка гинекологических лекарственных препаратов и разработка комплекса мер, способствующих ее преодолению.

Методика

Исследование базировалось на данных аудита розничных продаж и госпитальных закупок, а также аудита льготного лекарственного обеспечения в сегменте российского фармацевтического рынка, включающем препараты для лечения гинекологических заболеваний, в 2012-2021 гг., предоставленных исследовательской компанией DSM Group. Для оценки степени импортозависимости и динамики ее изменения на российском рынке гинекологических лекарственных препаратов в целом и в его отдельных сегментах определялось процентное соотношение между отечественными и импортными лекарствами с годовой периодичностью.

Результаты исследования и их обсуждение

В целом на российском рынке гинекологических препаратов на протяжении последних 10 лет на импортные лекарства приходится подавляющая доля всех продаж (рис.).

Так, в 2021 г. доля продаж импортных гинекологических препаратов составила 91,53% в стоимостном выражении и 81,97% в натуральном выражении, то есть объемы реализации лекарств зарубежного производства оказались больше аналогичных показателей для отечественных лекарств соответственно в 10,8 и 4,6 раза. За исследуемый период прослеживается положительная динамика импортозамещения, однако рост доли отечественных гинекологических препаратов является незначительным. С 2012 г. по 2021 г. доля гинекологических лекарств российского

производства увеличилась в денежном выражении с 6,42% до 8,47%, а в натуральном выражении с 13,71% до 18,03%. Доля продаж отечественных препаратов в в упаковках несколько выше, чем в стоимостном выражении, что согласуется с общей тенденцией для всего фармацевтического рынка и обусловлено более высокой стоимостью импортных лекарств.



Рис. Динамика изменения соотношения долевых показателей продаж отечественных и импортных гинекологических лекарственных препаратов на российском фармацевтическом рынке в стоимостном и натуральном выражениях в 2012-2021 гг.

Рассматривая доли продаж отечественных и импортных гинекологических препаратов в разрезе различных рыночных сегментов (табл. 1), следует отметить, что наиболее импортозависимым является розничный сегмент. За последние годы соотношение продаж российских и зарубежных препаратов в этом сегменте практически не изменилось. В 2021 г. доля продаж импортных лекарств в стоимостном выражении составила 90,62%, а в натуральном выражении она оказалась равна 77,81%.

Таблица 1. Динамика изменения соотношения долевых показателей продаж отечественных и импортных гинекологических лекарственных препаратов в различных сегментах российского фармацевтического рынка в стоимостном и натуральном выражениях в 2012-2021 гг.

Сегмент фармацевтического рынка	Группа ЛП	Доля продаж в стоимостном (натуральном) выражении по годам, %									
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Розничный сегмент	Отечественные ЛП	8,52 (20,58)	7,47 (18,05)	6,58 (15,55)	6,88 (16,77)	7,58 (18,95)	7,90 (19,34)	8,02 (19,13)	8,71 (20,00)	9,43 (21,63)	9,38 (22,19)
	Импортные ЛП	91,48 (79,42)	92,53 (81,95)	93,42 (84,45)	93,12 (83,23)	92,42 (81,05)	92,10 (80,66)	91,98 (80,87)	91,29 (80,00)	90,57 (78,37)	90,62 (77,81)
Госпитальный сегмент	Отечественные ЛП	12,04 (25,15)	9,08 (26,54)	10,95 (26,96)	11,77 (30,81)	17,90 (31,86)	17,75 (34,55)	15,71 (33,15)	16,50 (31,23)	18,94 (37,80)	15,45 (29,58)
	Импортные ЛП	87,96 (74,85)	90,92 (73,46)	89,05 (73,04)	88,23 (69,19)	82,10 (68,14)	82,25 (65,45)	84,29 (66,85)	83,50 (68,77)	81,06 (62,20)	84,55 (70,42)
Сегмент льготного лекарственного обеспечения	Отечественные ЛП	5,67 (24,37)	7,74 (35,22)	8,55 (38,24)	9,21 (33,54)	2,78 (9,80)	8,80 (30,06)	8,84 (26,98)	15,75 (34,07)	9,36 (15,73)	20,25 (37,78)
	Импортные ЛП	94,33 (75,63)	92,26 (64,78)	91,45 (61,76)	90,79 (66,46)	97,22 (90,20)	91,20 (69,94)	91,16 (73,02)	84,25 (65,93)	90,64 (84,27)	79,75 (62,22)

В госпитальном сегменте и сегменте льготного лекарственного обеспечения доля продаж отечественных гинекологических препаратов выше, чем в розничном сегменте, и составляет в стоимостном выражении 15,45% и 20,25%, а в натуральном выражении – 29,58% и 37,78%. Для всех сегментов российского рынка гинекологических препаратов характерна положительная динамика импортозамещения, однако, наиболее существенно она проявляется в сегменте льготного лекарственного обеспечения, в котором с недавнего времени действуют определенные ограничения при закупках импортных лекарств, в результате чего доля отечественных препаратов выросла за период с 2016 г. по 2021 г. с 2,78% до 20,25% в стоимостном выражении и с 9,8% до 37,78% в натуральном выражении. Таким образом, инструменты государственного регулирования и поддержки отечественных производителей оказывают значительное влияние на процесс импортозамещения на рынке гинекологических препаратов.

В результате анализа соотношения между отечественными и импортными гинекологическими препаратами, проведенного в разрезе федеральных округов Российской Федерации, было установлено некоторые различия между ними. Это можно объяснить различной концентрацией производства отечественных препаратов, разными объемами финансовых средств, выделяемых на государственные закупки лекарств, расхождениями в уровне заболеваемости населения и предпочтений при выборе продукции [2]. Наиболее высокая доля продаж гинекологических препаратов российского производства характерна для Приволжского федерального округа, где она составила в 2021 г. 11,8% в денежном выражении и 26,54% в натуральном выражении, а самая низкая доля отечественных гинекологических препаратов выявлена в Северо-Западном федеральном округе, где она оказалась равна соответственно 8,24% и 18,67%.

Что касается динамики процесса импортозамещения, то она является положительной во всех федеральных округах, кроме Дальневосточного, в котором доля продаж отечественных гинекологических препаратов уменьшилась за период с 2012 г. по 2021 г. с 10,29% в стоимостном выражении и с 21,87% до 20,66% – в натуральном. Анализ соотношения продаж отечественных и зарубежных гинекологических препаратов, проведенный в разрезе их отнесения к Перечню жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), показал, что доля продаж лекарств российского производства выше среди препаратов, включенных в данный Перечень, где она составила в 2021 г. 11,2% в стоимостном выражении и 25,12% в натуральном выражении (табл. 2). Это также можно объяснить действием регуляторных механизмов, благодаря которым действуют определенные ограничения при государственных закупках импортных препаратов. Можно отметить положительную динамику импортозамещения как среди препаратов, включенных в Перечень ЖНЛВП, так и не включенных в него, однако интенсивность этого процесса невелика.

Таблица 2. Динамика изменения соотношения долевых показателей продаж отечественных и импортных гинекологических лекарственных препаратов в разрезе их принадлежности к Перечню ЖНВЛП на российском фармацевтическом рынке в стоимостном и натуральном выражениях в 2012-2021 гг.

Отношение к Перечню ЖНВЛП	Группа ЛП	Доля продаж в стоимостном (натуральном) выражении по годам, %									
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
ЖНВЛП	Отечественные ЛП	10,30 (19,12)	8,87 (15,69)	7,33 (13,73)	8,11 (16,06)	8,99 (20,59)	9,83 (21,66)	9,48 (22,97)	9,19 (21,16)	11,51 (26,10)	11,20 (25,12)
	Импортные ЛП	89,70 (80,88)	91,13 (84,31)	92,67 (86,27)	91,89 (83,94)	91,01 (79,41)	90,17 (78,34)	90,52 (77,03)	90,81 (78,84)	88,49 (73,90)	88,80 (74,88)
Не ЖНВЛП	Отечественные ЛП	4,95 (11,71)	4,82 (12,04)	4,44 (10,04)	4,56 (10,52)	4,88 (10,70)	5,30 (10,70)	5,87 (10,81)	6,22 (10,92)	7,50 (13,49)	7,57 (14,57)
	Импортные ЛП	95,05 (88,29)	95,18 (87,96)	95,56 (89,96)	95,44 (89,48)	95,12 (89,30)	94,70 (89,30)	94,13 (89,19)	93,78 (89,08)	92,50 (86,51)	92,43 (85,43)

Среди дженериковых гинекологических препаратов доля продаж отечественных лекарств гораздо выше, чем среди оригинальных, где они практически отсутствуют (табл. 3). В 2021 г. доля продаж отечественных лекарств среди оригинальных препаратов составила лишь 1,11% в денежном выражении и 1,92% – в натуральном. Это неудивительно и объясняется практически полным отсутствием отечественных инновационных разработок на российском рынке препаратов для

лечения гинекологических заболеваний. Основную часть продуктовых портфелей отечественных производителей составляют дженериковые препараты [3].

Таблица 3. Динамика изменения соотношения долевых показателей продаж отечественных и импортных гинекологических лекарственных препаратов среди оригинальных и дженериковых лекарств на российском фармацевтическом рынке в стоимостном и натуральном выражении в 2012-2021 гг.

ЛП по степени инновационности	Группа ЛП	Доля продаж в стоимостном (натуральном) выражении по годам, %									
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Оригинальные ЛП	Отечественные ЛП	0,79 (0,98)	0,47 (0,78)	0,46 (0,75)	0,41 (0,72)	0,43 (0,81)	0,64 (1,21)	0,77 (1,45)	0,97 (1,60)	1,14 (2,05)	1,11 (1,92)
	Импортные ЛП	99,21 (99,02)	99,53 (99,22)	99,54 (99,25)	99,59 (99,28)	99,57 (99,19)	99,36 (98,79)	99,23 (98,55)	99,03 (98,40)	98,86 (97,95)	98,89 (98,08)
Дженериковые ЛП	Отечественные ЛП	14,93 (24,44)	14,47 (23,41)	12,73 (20,75)	12,40 (22,26)	13,47 (25,10)	13,91 (24,59)	14,52 (25,51)	14,46 (24,37)	16,69 (28,74)	16,42 (29,81)
	Импортные ЛП	85,07 (75,56)	85,53 (76,59)	87,27 (79,25)	87,60 (77,74)	86,53 (74,90)	86,09 (75,41)	85,48 (74,49)	85,54 (75,63)	83,31 (71,26)	83,58 (70,19)

Соотношение продаж между отечественными и импортными гинекологическими лекарственными препаратами существенно различается в разных подгруппах АТХ-классификации. Наиболее импортозависимой является группа G03 [Половые гормоны и модуляторы половой системы], в которой доля продаж отечественных препаратов составляет лишь 2,52% в стоимостном выражении и 2,38% в натуральном выражении. Следует отметить, что в ближайшее время планируется реализация импортозамещающего проекта по производству гормональных препаратов на предприятии «Фармасинтез-Тюмень», который предполагает выпуск свыше 30 МНН гормональных препаратов в объеме около 1 млрд. упаковок в год. Ожидается, что такой объем производства сможет заместить до половины объема российского рынка гормональных препаратов [4]. В двух других группах АТХ-классификации G01 и G02 доля продаж отечественных препаратов значительно выше, однако она не превышает 45% ни в стоимостном выражении, ни в упаковках (табл. 4).

Таблица 4. Динамика изменения соотношения долевых показателей продаж отечественных и импортных гинекологических лекарственных препаратов среди различных подгрупп АТХ-классификации на российском фармацевтическом рынке в стоимостном и натуральном выражении в 2012-2021 гг.

Подгруппа АТХ-классификации	Группа ЛП	Доля продаж в стоимостном (натуральном) выражении по годам, %									
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
G01	Отечественные ЛП	21,82 (30,11)	19,03 (28,28)	17,17 (24,93)	18,87 (29,64)	21,88 (34,20)	24,13 (35,34)	25,08 (36,86)	24,30 (33,59)	30,85 (44,24)	29,71 (44,08)
	Импортные ЛП	78,18 (69,89)	80,97 (71,72)	82,83 (75,07)	81,13 (70,36)	78,12 (65,80)	75,87 (64,66)	74,92 (63,14)	75,70 (66,41)	69,15 (55,76)	70,29 (55,92)
G02	Отечественные ЛП	13,69 (27,07)	10,70 (22,05)	9,26 (18,83)	9,23 (18,43)	9,11 (17,61)	10,27 (18,12)	11,36 (18,96)	10,89 (16,77)	14,64 (24,05)	13,63 (21,41)
	Импортные ЛП	86,31 (72,93)	89,30 (77,95)	90,74 (81,17)	90,77 (81,57)	90,89 (82,39)	89,73 (81,88)	88,64 (81,04)	89,11 (83,23)	85,36 (75,95)	86,37 (78,59)
G03	Отечественные ЛП	1,18 (1,12)	1,36 (1,49)	1,36 (1,48)	1,65 (1,94)	1,73 (1,93)	1,76 (1,97)	1,97 (1,95)	2,08 (2,25)	2,35 (2,41)	2,52 (2,38)
	Импортные ЛП	98,82 (98,88)	98,64 (98,51)	98,64 (98,52)	98,35 (98,06)	98,27 (98,07)	98,24 (98,03)	98,03 (98,05)	97,92 (97,75)	97,65 (97,59)	97,48 (97,62)

Учитывая высокую импортозависимость российского рынка гинекологических лекарственных препаратов, неудивительно, что среди торговых наименований, лидирующих в 2021 г. по объему продаж в стоимостном выражении присутствуют исключительно зарубежные лекарства (табл. 5).

Таблица 5. Торговые наименования гинекологических лекарственных препаратов, лидирующие по объему продаж на российском фармацевтическом рынке в стоимостном и натуральном выражении в 2021 г.

Рейтинг	Торговое наименование гинекологического препарата	Стоимостной объем, млн.руб.	Доля, %	Торговое наименование гинекологического препарата	Натуральный объем, млн.уп.	Доля, %
1	Дюфастон (США)	6252,8	4,79	Дюфастон (США)	8,6	4,98
2	Джес Плюс (Германия)	5965,8	4,57	Утрожестан (Бельгия)	7,8	4,50
3	Клайра (Германия)	5686,5	4,36	Тержинан (Франция)	7,3	4,23
4	Джес (Германия)	4122,2	3,16	Клайра (Германия)	6,4	3,67
5	Тержинан (Франция)	3697,2	2,83	Фуразолидона таблетки 0.05 г (Россия)	5,8	3,34
6	Ярина (Германия)	3663,6	2,81	Джес Плюс (Германия)	5,2	3,00
7	Утрожестан (Бельгия)	3431,4	2,63	Джес (Германия)	4,5	2,57
8	Новаринг (США)	3300,8	2,53	Регулон (Венгрия)	3,9	2,27
9	Линдинет 20 (Венгрия)	3160,0	2,42	Пимафуцин (Дания)	3,9	2,24
10	Фемостон Контри (США)	3059,4	2,35	Полижинакс (Франция)	3,4	1,97

Наибольшими объемами продаж в денежном выражении характеризуются преимущественно препараты из США и Германии. Лидером продаж как в стоимостном, так и в натуральном выражении является гормональный препарат Дюфастон с долей продаж 4,79% и 4,98% соответственно. Среди российских препаратов наибольшими объемами продаж в стоимостном выражении характеризуется препарат Депантол компании Нижфарм, но он находится лишь на 42-м месте. Среди 10 гинекологических препаратов, лидирующих по объемам продаж в упаковках, также в основном представлена продукция стран Евросоюза и США, однако имеется один российский противомикробный препарат Фуразолидон, который занимает 5-е место с объемом реализации 5,8 млн.упаковок и долей продаж, равной 3,34% .

Среди компаний-производителей, лидирующих по объему продаж в стоимостном выражении в 2021 г., присутствует лишь одна отечественная компания Нижфарм с объемом реализации 3332,2 млн. рублей и долей на рынке гинекологических препаратов 2,55% (табл. 6). В натуральном выражении среди десятки лидеров продаж находятся две российские компании (Нижфарм и Авексима), суммарная доля продаж которых на рынке составила 7,39%. Однако в структуре продаж доля российских гинекологических препаратов является критически низкой, в объеме реализации 20 лидирующих компаний она составляет 3,3% в денежном выражении и 10,4% – в натуральном.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что российский рынок гинекологических препаратов является крайне импортозависимым, доля зарубежных лекарств в его отдельных сегментах достигает 90%, поэтому перед государством стоит важная стратегическая задача, состоящая в активизации процесса импортозамещения. Ключевые механизмы реализации политики импортозамещения на российском фармацевтическом рынке в целом и в частности в гинекологическом сегменте находятся в плоскости финансирования, налогообложения, администрирования и создания условий для устойчивого спроса на отечественную продукцию. В связи с этим для поддержки отечественных производителей гинекологических лекарственных препаратов необходимо обеспечивать развитие государственно-частного партнерства, предоставлять возможность фармацевтическим компаниям получать долгосрочные кредиты на льготных условиях, субсидировать разработки новых лекарственных средств и делать более доступными условия получения земельных участков под строительство новых производств, внедрять механизмы предоплаты закупаемой продукции для поставщиков с большим опытом поставок и репутацией надежных партнеров в исполнении государственных контрактов, создавать условия для гарантированного долгосрочного спроса на отечественные лекарства за счет заключения офсетных контрактов с фармацевтическими производителями, а также снижать налоговую нагрузку и применять упрощенные процедуры администрирования [5-7].

Следует отметить, что многие высказанные предложения по преодолению импортозависимости полностью согласуются с мерами поддержки отечественных производителей со стороны высшего руководства нашей страны и должны способствовать преодолению импортозависимости

российского фармацевтического рынка в целом и его отдельных сегментов, в том числе гинекологического, как наиболее отстающего [8].

Таблица 6. Компании-производители гинекологических лекарственных препаратов, лидирующие по объему продаж на российском фармацевтическом рынке в стоимостном и натуральном выражении в 2021 г.

Рейтинг	Наименование компании	Стоимостной объем, млн.руб.	Доля, %	Наименование компании	Натуральный объем, млн.уп.	Доля, %
1	Bayer AG (Германия)	32574,4	24,97	Gedeon Richter PLC (Венгрия)	33,1	19,08
2	Gedeon Richter PLC (Венгрия)	24309,2	18,64	Bayer AG (Германия)	27,8	16,04
3	Abbott Laboratories (США)	15121,8	11,59	Abbott Laboratories (США)	16,3	9,42
4	Besins Healthcare (Бельгия)	8066,3	6,18	Besins Healthcare (Бельгия)	12,0	6,92
5	Organon International INC (США)	5498,5	4,22	Laboratoires Bouchara-Recordati SAS (Франция)	8,6	4,98
6	Laboratoires Bouchara-Recordati SAS (Франция)	4309,2	3,30	Нижфарм АО (Россия)	6,4	3,71
7	Нижфарм АО (Россия)	3332,2	2,55	Авексимаоо (Россия)	6,4	3,68
8	Merck Sharp & Dohme (США)	2522,6	1,93	Laboratoire Innotech International (Франция)	4,5	2,57
9	Laboratoire Innotech International (Франция)	2394,1	1,84	Leo Pharma A/S (Дания)	3,9	2,24
10	Bionorica Arzneimittel GmbH (Германия)	2360,1	1,81	Bionorica Arzneimittel GmbH (Германия)	3,6	2,05

Заключение

В результате проведенного исследования установлена высокая импортозависимость российского рынка гинекологических препаратов во всех его сегментах. За исследуемый период ситуация практически не изменилась, в настоящее время наиболее высокая доля импорта наблюдается в розничном сегменте, среди оригинальных гинекологических препаратов и лекарств, не включенных в Перечень ЖНВЛП, а в разрезе АТХ-классификации – в подгруппе G03 [Половые гормоны и модуляторы половой системы]. Среди лидирующих по объемам продаж как в натуральном, так и в стоимостном выражениях гинекологических лекарственных препаратов, а также компаний-производителей, преобладают главным образом зарубежные. Учитывая серьезное ухудшение геополитической ситуации и возникающие трудности с поставками импортной продукции из европейских стран и США, требуется срочная реализация комплекса предложенных мер по снижению импортозависимости на российском рынке гинекологических лекарственных препаратов. Практическая реализация всех запланированных мероприятий должна способствовать не только преодолению импортозависимости, но и развитию производства новых отечественных гинекологических лекарственных препаратов, что позволит увеличить их доступность для населения и учреждений здравоохранения и в целом повысит уровень лекарственной безопасности нашей страны.

Литература (references)

1. Кнутарева А.С. Анализ российского фармацевтического рынка антисептических и противомикробных препаратов для лечения гинекологических заболеваний // Молодая фармация – потенциал будущего: Материалы XII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием. – Санкт-Петербург: СПХФУ, 2022. – С. 1101-1104. [Knutareva A.S. *Molodaja farmacija – potencial budushhego: Materialy XII Vserossijskoj nauchnoj konferencii studentov i aspirantov s mezhdunarodnym uchastiem*. Young pharmacy - the potential of the future: Proceedings of the XII All-Russian Scientific Conference of Students and Postgraduates with International Participation. – St. Petersburg: SPHFU, 2022. – P. 1101-1104. (in Russian)]

2. Безуглова М.Н., Крупнова Е.М. Импортозамещение на российском фармацевтическом рынке // Вектор экономики. – 2017. – №11(17). – С. 1-8. [Bezuglova M.N., Krupnova E.M. *Vektor jekonomiki*. Economy vector. – 2017. – N11(17). – P. 1-8. (in Russian)]
3. Лин А.А., Соколов Б.И., Орлов А.С. Фармацевтический рынок : сегмент клинических исследований лекарственных препаратов // Проблемы современной экономики. – 2015. – №1(53). – С. 288-293 [Lin A.A., Sokolov B.I., Orlov A.S. *Problemy sovremennoj jekonomiki*. Problems of the modern economy. – 2015. – N1(53). – P. 288-293. (in Russian)]
4. «Фармасинтез» представил инновационную линейку гормональных препаратов для женщин. 17.06.22. URL: https://www.vedomosti.ru/press_releases/2021/10/01/farmasintez-predstavil-innovatsionnyu-lineiku-gormonalnih-preparatov-dlya-zhenschin.
5. Петров А.М., Комарова А.В. Стратегия импортозамещения как фактор повышения конкурентоспособности фармацевтических компаний // Российский внешнеэкономический вестник. – 2016. – №4. – С. 51-62. [Petrov A.M., Komarova A.V. *Rossijskij vneshnejekonomicheskij vestnik*. Russian Foreign Economic Bulletin. – 2016. – N4. – P. 51-62. (in Russian)]
6. Репринцева Е.В. Импортозависимость фармацевтического рынка РФ как угроза лекарственной безопасности // Азимут научных исследований: экономика и управление. – 2020. – Т.9. №1(30). – С. 293-294. [Reprintseva E.V. *Azimuth nauchnyh issledovanij: jekonomika i upravlenie*. Azimuth of Scientific Research: Economics and Management. – 2020. – V.9. N1(30). – P. 293-294. (in Russian)]
7. Лекарственное импортозамещение: как Москва поддержит фармотрасль. 16.06.22. URL: <https://www.rbc.ru/society/23/03/2022/623a02c99a7947f58e80a69f>
8. Стенограмма выступления Владимира Путина на пленарном заседании ПМЭФ-2022. 17.06.22. URL: <https://rg.ru/2022/06/17/stenogramma-o-chem-rasskazal-vladimir-putin-na-plenarnom-zasedanii-pmef-2022.html?>

Информация об авторах

Орлов Александр Сергеевич – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой экономики и управления, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России. E-mail: alexander.orlov@pharminnotech.com

Кнутарева Александра Сергеевна – магистрант кафедры экономики и управления, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России. E-mail: knutareva.aleksandra@pharminnotech.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ОБЗОРЫ

УДК 616-01/-099

3.4.3 Организация фармацевтического дела

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.28 EDN: VIDYLI

АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ: МЕДИЦИНСКАЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ© **Бондаренкова О.А., Крикова А.В., Иванишкина Е.В.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Оценить эффективность и перспективы современной медицинской и фармацевтической помощи лицам с алкогольиндуцированной болезнью печени на основе официальных источников информации, анализа научной литературы и результатов собственных исследований.

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

Результаты. Проблема поражения внутренних органов и систем, связанных с злоупотреблением алкоголем, имеет важное медико-социальное значение. Широко известно, что одним из таких органов-мишеней становится печень, а ее поражение - алкогольная болезнь печени – самая частая причина инвалидности и смертности данной категории пациентов. Данные В.С. Моисеева и соавт. (2009) свидетельствуют о том, что прием алкоголя приводит к госпитализации 20-35% стационарных пациентов, обращению в поликлинику 10-20% амбулаторных больных, направленному на консультацию к психиатру более 40%.

При этом патогенетические механизмы развития повреждений печени многообразны и приводят к развитию цитолиза, воспалительного процесса с последующим прогрессированием фиброза. Известно, что одним из основных механизмов нарушения структурно-функциональной целостности клеточных мембран является активация свободно радикального перекисного окисления липидов и нарушение антиоксидантной защиты.

Как правило, лекарственная терапия алкогольиндуцированной болезни печени не дает желаемого эффекта и может привести к снижению эффективности лечения.

Заключение. Антиалкогольная политика в Российской Федерации в последние десятилетия нацелена на снижение количества лиц с алкогольной зависимостью. Однако в России число лиц, страдающих алкоголизмом, составляет 5 млн. человек. Смертность от циррозов печени составляет 68%, от панкреатитов 60%, от сердечно-сосудистых заболеваний 23%. Поскольку наиболее высокая летальность характерна для алкогольного цирроза печени, этот показатель служит своего рода индикатором потребления алкоголя в каждой конкретной стране. Высокий уровень смертности по алкогольному циррозу печени в России был и остается намного выше, чем в европейских странах. В 2009 г. в России этот показатель составил 50 на 100 тыс. населения. При традиционном отечественном лечении алкогольной болезни печени, как правило, применяется отказ от алкоголя, с назначением богатой белковой диетической пищи, прием гепатопротекторов. Безусловно, самым эффективным способом лечения алкогольной болезни печени является отказ от употребления этанола в любом виде.

Ключевые слова: медицинская и фармацевтическая помощь, алкогольная болезнь печени, алгоритм диагностики, лечения и реабилитации

ALCOHOLIC LIVER DISEASE: MEDICAL AND PHARMACEUTICAL CARE IN THE RUSSIAN FEDERATION

Bondarenkova O.A., Krikova A.V., Ivanishkina E.V.

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

Abstract

Objective. To evaluate the effectiveness and prospects of modern medical and pharmaceutical care for persons with alcohol-induced liver disease on the basis of official sources of information, analysis of scientific literature and the results of our own research.

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

Results. The problem of lesions of internal organs and systems associated with excessive alcohol consumption has an important medical and social significance. It is widely known that one of the target organs in this case is the liver, and its lesion – alcoholic liver disease is the most frequent cause of disability and mortality in this category of patients. According to V.S. Moiseev et al. (2009) the alcohol intake leads to hospitalization in 20-35% of in-patients, to referral to outpatient clinic in 10-20% of outpatients, to referral to a psychiatrist for consultation in more than 40% of patients with psychiatric diseases. Pathogenetic mechanisms of liver damage are manifold and lead to the development of cytolysis, inflammatory reaction with subsequent progression of fibrosis. It is known that one of the leading mechanisms of disturbance of structural and functional integrity of cell membranes is the activation of free radical lipid peroxidation and violation of antioxidant protection. Generally accepted drug therapy, including inflammatory-destructive diseases, in some cases does not give the desired result, or the clinical efficacy of treatment remains quite low, given the patient population.

Conclusions. Anti-alcohol policy in the Russian Federation in recent decades has been aimed at reducing the number of persons with alcohol addiction. Nevertheless, in Russia the number of alcoholics reaches 5 million, which accounts for 68% of deaths from liver cirrhosis, 60% from pancreatitis, and 23% from cardiovascular pathologies. Since the highest mortality rate is characteristic of alcoholic cirrhosis of the liver, this indicator serves as a kind of indicator of alcohol consumption in each specific country. The mortality rate from alcoholic cirrhosis in Russia has been and remains substantially higher than in the European countries: in 2010, it reached 50 per 100,000 people in large cities. Traditional domestic treatment of alcohol-induced liver disease is primarily reduced to abstinence from alcohol, a rich protein diet, and intake of hepatoprotectors. Undoubtedly, the most effective treatment for alcohol-induced liver disease is refusal to take ethanol in any form.

Keywords: medical and pharmaceutical care, alcoholic liver disease, diagnostic, treatment and rehabilitation algorithm

Введение

Алкогольная болезнь печени является одним из наиболее частых заболеваний, связанных со здоровьем, что связано с увеличением хронических заболеваний печени в общей структуре заболевания и смертности [5]. Эта распространенная болезнь, выявляемая у 10-25% мужчин и несколько реже у женщин большинства развитых государств. При употреблении спиртного на каждого десятого приходится смерть, связанная с алкоголем – 10%. «Вклад» алкоголя в развитие тяжелых заболеваний, таких как цирроз печени и кардиомиопатии, составляет 38%, а кардиомиопатией – почти 75%. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), ежегодно публикует данные о потреблении алкоголя в мире. Данные ВОЗ отражают общую статистику по потреблению чистого спирта в году и с учетом гендерной принадлежности. Исследование проводится по потреблению пива, вина, крепких алкогольных напитков. Согласно этим исследованиям Россия не вошла в ТОП-10 стран по потреблению алкоголя в мире.

По данным Центра исследований федерального и регионального рынков алкоголя потребление водки на душу населения в России выглядит следующим образом: Сахалинская область (12,4 л), Магаданская область (11,6 л.), Коми (11,2 л), Карелия (9,8 л), Чукотка (9,4 л).

Анализируя, статистические показатели смертности от потребления этанола [17] установлено, что в 2019 г. (табл. 1, 2) тренды смертности от отравлений алкоголем и, как следствие, алкогольных циррозов печени имеют тенденцию к снижению, чему на наш взгляд способствовал ряд законодательных актов РФ, в том числе, запрет на рекламу алкогольных напитков в СМИ.

Таблица 1. Рейтинг стран мира по потреблению спирта на 1 чел./год [19]

№	Страна	Оба пола	Женский пол	Мужской пол	Пиво %	Вино %	Крепкий алк. %
1	Молдавия	15,2	6,1	25,2	30,4	5,1	64,5
2	Литва	15,0	6,9	24,9	46,5	7,8	34,1
3	Чехия	14,4	6,2	23,2	53,5	20,5	26,0
4	Германия	13,4	5,9	21,3	53,6	27,8	18,6
5	Нигерия	13,4	4,6	21,9	8,0	0,4	0,9
6	Ирландия	13,0	5,8	20,4	48,1	26,1	18,7
7	Люксембург	13,0	6,3	19,7	36,2	42,8	21,0
8	Латвия	12,9	5,7	21,7	46,9	10,7	37,0
9	Болгария	12,7	4,9	21,0	39,3	16,5	44,1
10	Румыния	12,7	5,0	21,0	50,0	28,9	21,1
11	Словения	12,6	5,1	20,4	44,5	46,9	8,6
12	Франция	12,6	5,4	20,3	18,8	56,4	23,1
13	Португалия	12,3	5,1	20,5	30,8	55,5	10,9
14	Бельгия	12,1	5,2	19,4	49,2	36,3	14,4
15	Сейшельские Острова	12,0	4,1	19,7	67,0	22,2	10,8
16	Россия	11,7	5,8	18,7	37,6	11,4	51,0
17	Австрия	11,6	5,1	18,5	50,4	35,5	14,0
18	Польша	11,6	4,7	19,2	55,1	9,3	35,5
19	Эстония	11,6	4,9	19,4	41,2	11,1	36,8
20	Великобритания	11,5	4,8	18,4	36,9	33,8	21,8



Рис. 1. Уровни острых отравлений спиртосодержащей продукцией с летальными исходами среди всего населения РФ в динамике за 2012-2019 гг. (на 1000 населения)



Рис. 2. Удельный вес случаев острых отравлений спиртосодержащей продукцией с летальным исходом среди всего населения РФ в динамике за 2012-2019 гг.

Этиология, патогенез и факторы риска развития алкогольной болезни

В настоящее время борьба с алкоголизмом является во всем цивилизованном мире приоритетной, но по мнению ученых, излечение от алкоголизма наступает только в 3-5% случаев. Нельзя ограничивать понятие алкогольной болезни (АБ) только алкоголизмом. По данным ряда авторов [18] «...Алкогольная болезнь должна объединять общим патогенезом все формы ХАИ (хроническая алкогольная интоксикация) в динамике ее развития. С этих позиций АБ – это заболевание, при котором длительная повторяющаяся интоксикация этанолом приводит к возникновению морфологических изменений в органах и системах организма, начиная от минимальных поражений сосудов микроциркуляторного русла до полиорганной патологии, характерной для алкоголизма, с соответствующей клинической, в том числе психопатологической, симптоматикой».

Этанол является одним из основных компонентов липопротеидного и фосфолипидного обмена, регулирует обмен холестерина, но при злоупотреблении алкоголем, базальный уровень этанола повышается, провоцируя изменения тканей и органов. Именно он является определяющим в развитии и течении алкогольной болезни. Команда исследователей Паукова В.С. [18] по результатам вскрытия более 1000 трупов больных алкоголизмом в течение жизни, по результатам

экспериментов на крысах, а также данных литературы, предложила концепцию, согласно которой патогенез алкогольной болезни состоит из трех стадий (рис. 3).

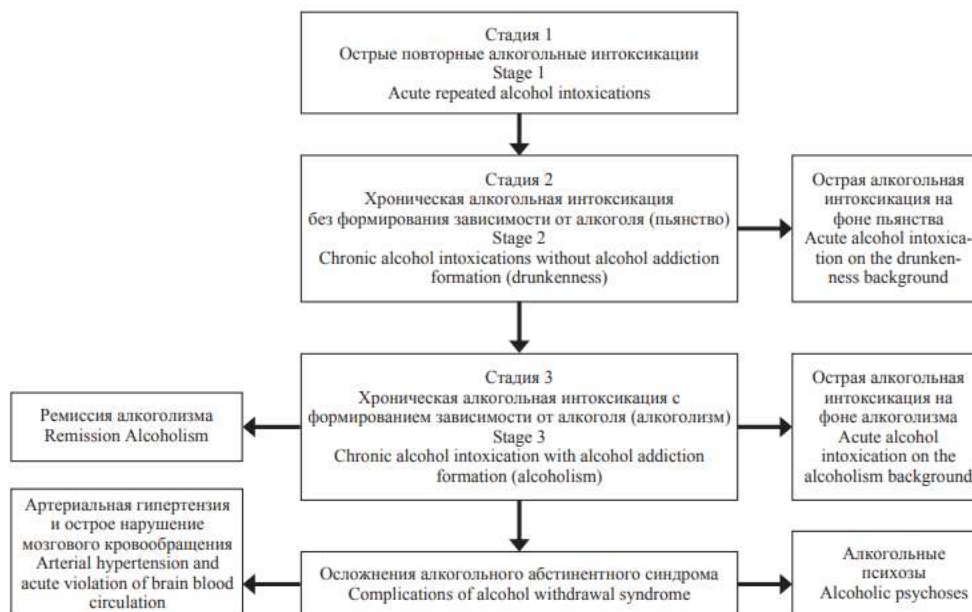


Рис. 3. Схема патогенеза алкогольной болезни

Как правило, к основным факторам риска развития алкоголь-ассоциированных болезней печени относят количество и продолжительность употребления алкоголя [28]. Прогресс АБП и увеличение смертности больных от цирроза печени напрямую связаны с большим ежедневным потреблением алкоголя [52]. Результаты анализа биопсий печени у 3473 пациентов с подозрением на опасное для жизни состояние были подтверждены в 53% случаев. [48]. Жировой гепатоз алкогольного происхождения быстро развивается при обильном употреблении алкоголя. Исследование на добровольцах (США) показало, что потребление от 68 до 130 г этанола ежедневно приводит к значительному увеличению печеночных триглицеридов в течение 6-14 дней [51]. Ежедневное употребление алкоголя, особенно вне приема пищи, представляется более вредным и активно влияет на прогрессирование поражения печени и развитие цирроза [28].

В начале двухтысячных в северной итальянской клинике исследования алкогользависимых пациентов показали увеличение риска развития жировых заболеваний печени или цирроза, связанных как с потреблением алкоголя, так и с ожирением. Среди больных с алкогольиндуцированным циррозом печени, которые употребляли более 60 г этанола в день, риск заболевания составлял около 38% (абсолютным риск 9,8%) [33]. Подобное исследование было проведено в Копенгагене, специалисты сообщили об абсолютной вероятности появления риска развития заболевания циррозом печени в 6% случаев у пациентов с употреблением 60 г алкоголя в день. Исследование, проведенное в Швеции, показало линейное увеличение риска цирроза печени от потребления алкоголя у лиц в возрасте 18 лет [39].

Ежедневный порог потребления алкоголя для риска развития цирроза у женщин ниже по сравнению с мужчинами (11-20 против 21-40 г ежедневно) [50]. Однако, у мужчин чаще, чем у женщин, развивается связанный с алкоголем цирроз печени. Риск для женщин возрастает при более низком ежедневном потреблении алкоголя, чем для мужчин, и причина этого факта пока остается неясной. Ожирение является фактором риска как для АБП, так и для НАЖБП, прогрессирующих до цирроза [24, 26, 31]. Однонуклеотидный полиморфизм (rs738409G) в пататин-подобной фосфолипазе-3 (PNPLA3) ассоциирован с повышенным риском развития жировой дистрофии печени и цирроза, связанных с АБП и НАЖБП [43]. Кроме того, риск развития повреждения печени у пациентов с вариантным полиморфизмом увеличивается при более высоком индексе массы тела или более высоком уровне потребления алкоголя [44].

Таким образом, алкоголизм и следуемая за ним алкогольная болезнь печени – проблема не одной отдельно взятой страны, а мирового сообщества в целом. Смертность от цирроза печени в мире составляет более 1 млн. человек, а от рака печени – 788 000 человек [27].

Современные сведения о характере распространенности, факторах риска и смертности от заболеваний печени в различных странах мира

Группой российских ученых, представляющих различные ВУЗы и крупнейшие российские медицинские учреждения, был проведен анализ современных сведений о характере распространения, факторах риска и смертности при заболеваниях печени в различных странах мира (рис. 4, 5) [4].

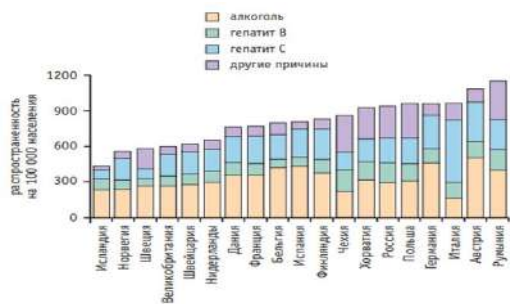


Рис. 4. Распространенность заболеваний печени в Европе в зависимости от этиологии

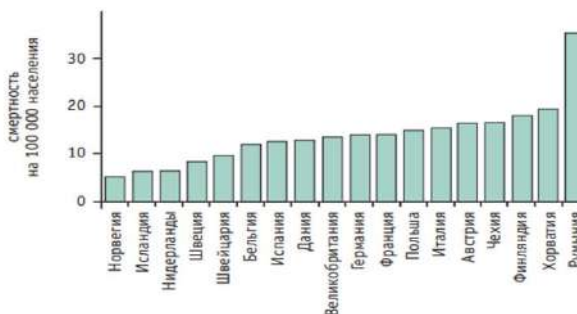


Рис. 5. Смертность от заболеваний печени в Европе

По данным Американской коллегии гастроэнтерологов и Российского общества по изучению сердца отмечены региональные различия распространенности заболеваний печени и смертности в них [49].

В исследовании, проведенном в больнице Анри-Мондор (французская провинция), было показано, что больные с алкогольным раком печени живут не так долго, как пациенты, которые не имели алкогольных проблем. Исследование, опубликованное на сайте журнала «CCRS» показало, что необходимо приложить усилия для улучшения диагностики и мониторинга ранних признаков заболевания раком печени, а также лечения злоупотребления алкоголем. Второе место в структуре причин онкологической смертности во всем мире занимает рак печени, основными причинами являются гепатотропные вирусы (гепатита В и С). С учетом улучшения лечения вирусных гепатитов и увеличения потребления алкоголя в некоторых регионах, вполне возможно, что алкоголь станет ведущей причиной рака печени в ближайшем будущем. Действительно, алкоголь уже является первой причиной рака печени во Франции и в 25-30% диагнозов рака в Соединенных Штатах. Реальная цифра в США, вероятно, выше, поскольку потребление алкоголя часто занижается, особенно в присутствии хотя бы еще одного фактор риска.

Во Франции для сравнения аспектов, связанных с алкоголем, так и безалкогольных, связанных с раком печени обследовали 894 больных с впервые выявленным раком печени, которые курировались группой исследователей течение 5 лет; имели в анамнезе хронический алкоголизм - 582 пациента (65%), 312 пациентов (35%) не имели такового. Исследователи также фиксировали, употребляли алкоголь или нет пациенты на момент постановки диагноза рака печени [44].

В ходе анализа также изучалось, участвовали ли пациенты в программах наблюдения за циррозом печени до того, как у них был диагностирован рак. Большинство людей, у которых развивается рак печени, имели признаки фиброза или цирроза печени, и международные рекомендации рекомендуют проводить ультразвуковое исследование каждые шесть месяцев для выявления раннего рака печени у пациентов с циррозом. Пациенты, у которых рак печени был обнаружен во время программы наблюдения за циррозом, имели улучшенную выживаемость по сравнению с пациентами, у которых рак был диагностирован случайно. Это было особенно выражено у пациентов с неалкогольными заболеваниями печени или у пациентов с алкогольными заболеваниями печени, которые больше не употребляли алкоголь, по сравнению с употребляющими в настоящий момент пациентами. Кроме того, употребляющие алкоголь в настоящий момент пациенты имели самую низкую выживаемость в исследовании, даже если ограничивать анализ пациентами, участвующими в программах наблюдения за циррозом печени.

Чтобы улучшить прогноз рака печени среди зависимых от алкоголя пациентов, необходимо предпринять усилия по внедрению эффективных программ диагностики как цирроза, так рака

печени, а также улучшить доступ к помощи по лечению алкогольной зависимости. Меньшая опухолевая нагрузка и сохранение функций печени при постановке диагноза должны привести к более высоким показателям у пациентов с алкогольным раком печени, поддающимся лечению, такому как резекция опухоли или абляция, а также трансплантация печени.

В России основной причиной цирроза печени и смертности от него является именно алкоголь. Учитывая тот факт, что алкогольное поражение печени – процесс небыстрый, и от начальных нарушений метаболизма до смерти пациента от цирроза проходит около трех десятков лет, печень неоднократно пытается запустить механизм регенерации, попытки преодолеть это заболевание остаются тщетными во всем мире.

Гепатотоксическое действие этанола

В 2018 г. опубликованы новые рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологии по ведению пациентов с АБП. В 2017 г. аналогичные рекомендации были выпущены Российским обществом по изучению печени. С учетом всех рекомендаций Министерством здравоохранения РФ приняты Клинические рекомендации по диагностике и лечению алкогольной болезни печени, которые пересматриваются и редактируются каждые три года [1].

В клинических рекомендациях указывается, что этанол воздействует на печень по прямому и косвенному типу. Прямое гепатотоксическое действие заключается в том, что этанол, являясь слабо полярным растворителем, действует на фосфолипиды мембран митохондрий и гепатоцитов, тем самым разрушая их. Этот процесс и лежит в основе жировой дистрофии печени. Гепатоциты теряют способность к метаболизму, повышается проницаемость мембран, что в итоге ведет к гибели печеночных клеток.

Этанол вызывает дисбиотические изменения кишечной микрофлоры, уреазопродуцирующая флора увеличивает производство аммиака. Гиперактивность звездчатых клеток значительно увеличивается, а за этим ускоряется развитие фиброза. Косвенное гепатотоксическое действие этанола заключается в крайней токсичности образующегося под воздействием алкогольдегидрогеназы (АДГ) ацетальдегида, ацетальдегид накапливается в печени и приводит к увеличению процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), следствием которого является нарушение работы электронно-транспортной цепи митохондрий, развитие гипоксии, активация фибробластов и, как следствие, увеличение синтеза коллагена, что влечет прогрессирование фиброза печени [11].

Кроме того, этанол имеет прямое воздействие на мембраны гепатоцитов, цитокиногенез (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α), подавляет репарацию ДНК, запуская программу апоптоза, вызывает нарушение продукции НАДФН, снижая уровень глутатиона и редокс-потенциала клетки, усиливая окислительное повреждение ткани. Ацетальдегид образует комплексы с белками клеточных мембран гепатоцитов и цитохромами. Эти комплексы выступают в качестве неоантигенов, индуцируя аутоиммунные реакции [11].

Клинические формы алкогольной болезни печени, частота встречаемости заболеваний и алгоритм диагностики алкогольной болезни печени

По Международной классификации болезней 10-го пересмотра, алкогольная болезнь печени относится к болезням органов пищеварения (K00-K93), болезни печени (K70-K77) [15]:

K00-K93 Класс XI. Болезни органов пищеварения

K70-K77 Болезни печени

K70 Алкогольная болезнь печени

K70.0 Алкогольная жировая дистрофия печени [стеатоз];

K70.1 Алкогольный гепатит;

K70.2 Алкогольный фиброз и склероз печени;

K70.3 Алкогольный цирроз печени;

K70.4 Алкогольная печеночная недостаточность;

K70.9 Алкогольная болезнь печени неуточненная.

Классификация клинических форм АБП отражена в табл. 2.

Таблица 2. Клинические формы алкогольной болезни печени и частота встречаемости заболеваний

Название клинической формы	Частота встречаемости
Алкогольный стеатоз печени синдром Циве	60-90%
Алкогольный гепатит острый гепатит - латентный - желтушный - холестатический - фульминантный хронический гепатит	20-30%
Алкогольный цирроз печени класс «А» класс «В» класс «С»	<10%

Алгоритм диагностики алкогольной болезни печени (рис. 6) представлен в клинических рекомендациях Минздрава России.

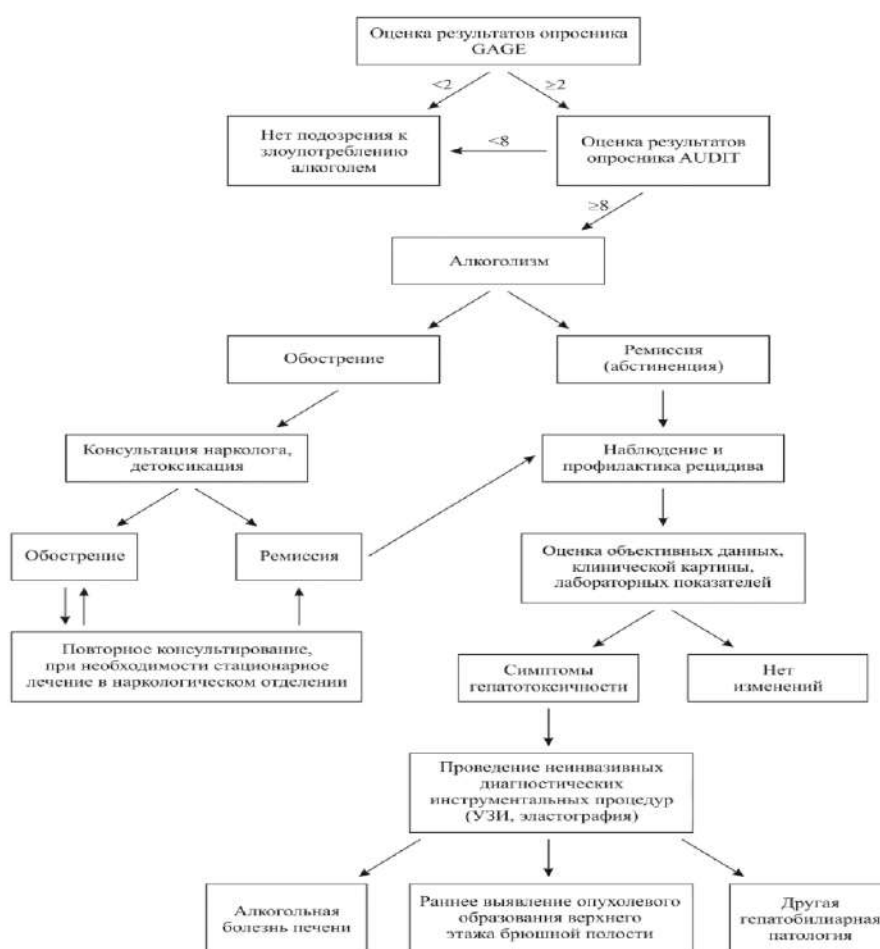


Рис. 6. Алгоритм диагностики АБП

Диагностика пациентов с подозрением на алкогольную болезнь печени начинается с расспроса и общего осмотра, обращая внимания на присутствие астенического, неврологического и диспепсического синдромов, боль и дискомфорт в правом подреберье, зуд кожных покровов. Необходимо учитывать, что пациенты с алкогольной болезнью склонны неадекватно оценивать собственное состояние и часто скрывают свое пагубное пристрастие. Для уточнения анамнеза

используют опросники «GAGE» и «AUDIT». Оба теста являются международными и рекомендованы к применению мировым медицинским сообществом в качестве первого этапа диагностики. Опросники построены на бальной системе и по их результатам назначается последующая физикальная, инструментальная или лабораторная диагностика. При необходимости возможна и дифференциальная диагностика.

Инструментальная диагностика включает ультразвуковое исследование (УЗИ), транзиентную эластографию (ТЭ), эластографию печени сдвиговой волной с эластометрией (ЭСВ), компьютерную томографию (КТ) с контрастированием, магнитно-резонансную томографию (МРТ), магнитно-резонансную эластометрию [16]. Названные инструментальные методы исследования обладает высоким уровнем убедительности и достоверности. Наиболее чувствительным методом исследования печени является эластография печени сдвиговой волной с эластометрией. Подтверждает алкогольный генезис заболевания и устанавливает его стадию гистологическое исследование. Биопсия назначается после получения результатов общего анализа крови и коагулограммы (во избежание риска развития осложнений): либо традиционный чрескожный доступ, либо трансъюгулярный.

Далее следуют прямые методы диагностики и непрямые лабораторные маркёры. Прямые методы используют для выявления качественного и количественного содержания этанола: жидкостная хроматография с масс-спектрометрией высокого разрешения (определение PEth, EtG в сыворотке крови, EtG в моче), твёрдофазная экстракция (EtG в волосах, FAEE в волосах).

Прямые методы широко используются в криминологии, гораздо шире, чем в клинической практике, т.к. имеют короткий период детекции и не отличают разовый прием алкоголя от хронического. Действительно, маркёры не устанавливают алкогольную болезнь печени, а лишь указывают на наличие этанола в организме.

Биохимические маркеры алкогольной болезни печени

Гораздо более обширную информацию дает изучение биохимического анализа крови. Так, уровень печеночных ферментов при АБП умеренно возрастает, примерно до шести норм, а коэффициент де Ритиса превышает 1,5 [53]. Также увеличивается уровень билирубина за счет прямой фракции, особенно при холестатической форме [54].

Активность гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) в несколько раз повышается при холестатической форме алкогольного гепатита и снижается после окончания приема алкоголя [22, 34]. Концентрация ГГТ является диагностически важным показателем. Тромбоцитопения, гипертриглицеридемия, гиперурикемия, гипераммониемия, повышенный уровень креатинина, электролитные нарушения (гипомагниемия, гипокалиемия) в сыворотке крови, коагулопатия ($MHO \geq 1,5$), иногда – гипопротеинемия вследствие снижения белковосинтетической функции печени наблюдаются при циррозе и тяжелом течении алкогольного гепатита [50].

При выраженном воспалительном процессе в печени нередко лейкомоидные реакции, нейтрофильный лейкоцитоз до $15-20 \times 10^9/\text{л}$, повышение СОЭ до 40-50 мм/ч [22]. В иммунограмме повышена концентрация сывороточного IgA. Новый маркёр безуглеводистый трансферрин (CDT) начали применять в последние годы для определения количества ежедневного приема этанола 50-80 г и более в сутки на протяжении одной-двух недель [38]. На этом этапе диагностики обращают внимание на показатели синтетической функции печени (международное нормализованное отношение (MHO), холестерин, аполипопротеин A1 (ApoA1), гаптоглобин), признаки гиперспленизма, обусловленного развитием портальной гипертензии (количество тромбоцитов) [30].

Алгоритм лечения и реабилитации больных с алкогольной болезнью печени

Для определения тяжести АБП и прогноза смертности используют следующие шкалы: Коэффициент Мэддрей, Система MELD. В 1 или 7 день госпитализации оцениваются показатели шкалы Глазго, которая дает достаточно достоверный прогноз выживаемости.

Таблица 3. Шкала Глазго

№	Показатель/баллы	1	2	3
1	Возраст	< 50	≥ 50	-

2	Лейкоциты	< 15	≥ 15	-
3	Мочевина, ммоль/л	< 5	≥ 5	-
4	Протромбиновое время, сек	< 1,5	1,5-2,0	≥ 2
5	Билирубин, ммоль/л	< 7,3	7,3-14,6	>14

Примечание: если пациент набирает более 8 баллов, то это говорит о летальном исходе в ближайшее время, 9 и более баллов – выживаемость составит 46 % к 28 дню и 40 % – к 84 дню.

Алгоритм лечения алкогольной болезни печени (рис. 7) прописан в клинических рекомендациях Минздрава.

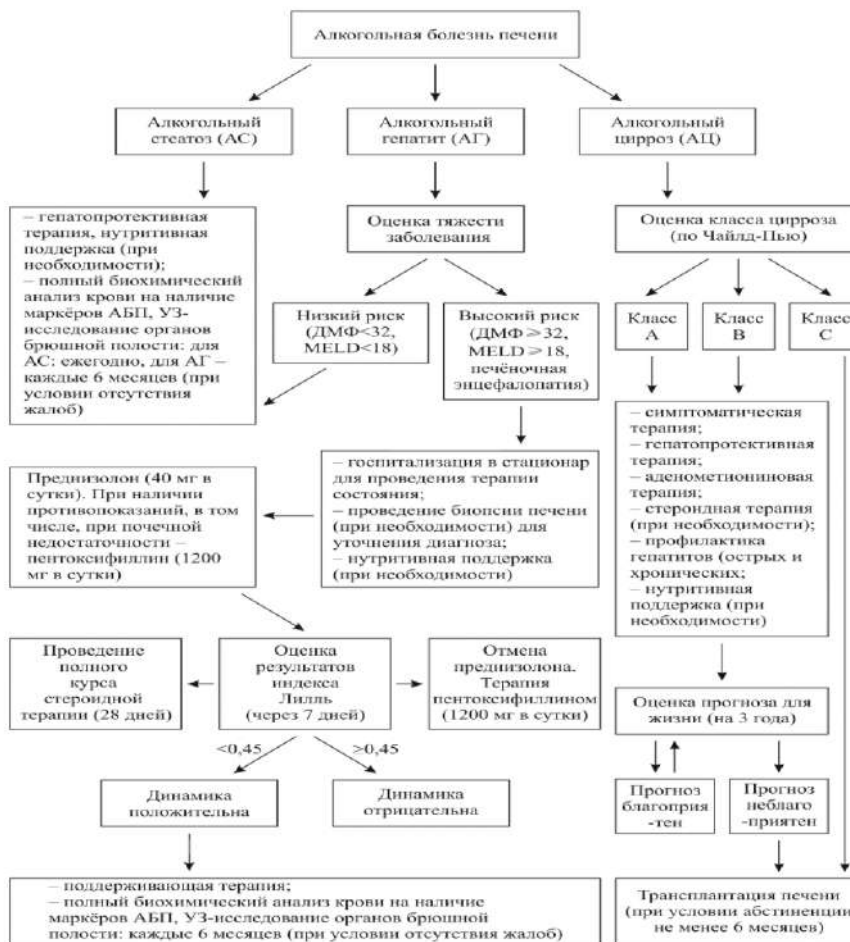


Рис. 7. Алгоритм лечения алкогольной болезни печени

В Российской Федерации действует нормативно-правовая документация, регламентирующая медицинскую и фармацевтическую помощь больным, страдающим алкоголизмом: Указ Президента РФ от 31.12.2015 №683 «О Стратегии национальной безопасности Российской Федерации»; Уголовный кодекс Российской Федерации от 13.06.1996 № 63-ФЗ (ред. от 17.06.2019.); Уголовно-процессуальный кодекс Российской Федерации от 18.12.2001 №174-ФЗ (ред. от 01.04.2019, с изм. от 13.06.2019) (с изм. и доп., вступ. в силу с 12.04.2019); Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях от 30.12.2001 №195-ФЗ (ред. от 17.06.2019) (с изм. и доп., вступ. в силу с 28.06.2019); Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 №197-ФЗ (ред. от 01.04.2019); Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях от 30.12.2001 №195-ФЗ (ред. от 17.06.2019) (с изм. и доп., вступ. в силу с 28.06.2019); Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 №323-ФЗ (ред. от 02.07.2021); Федеральный закон от 29.12.2006 №255-ФЗ (ред. от 27.12.2018) «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством»; Постановление Правительства РФ от 15.06.2007 №375 (ред. от 19.01.2019) «Об утверждении Правил освидетельствования лица, которое управляет транспортным

средством, на состояние алкогольного опьянения и оформления его результатов, направления указанного лица на медицинское освидетельствование на состояние опьянения, медицинского освидетельствования этого лица на состояние опьянения и оформления его результатов и правил определения наличия наркотических средств или психотропных веществ в организме человека при проведении медицинского освидетельствования на состояние опьянения лица, которое управляет транспортным средством»; Постановление Правительства РФ от 23.01.2015 №37 «Об утверждении Правил направления на медицинское освидетельствование на состояние опьянения лиц, совершивших административные правонарушения»; Приказ Минздрава России от 30.12.2015 №1034н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «психиатрия-наркология» и Порядка диспансерного наблюдения за лицами с психическими расстройствами и (или) расстройствами поведения, связанными с употреблением психоактивных веществ». Клинико-психотерапевтические основы алкогольной зависимости. Методические рекомендации №98/257 (утв. Минздравом РФ 27.01.1999.; Приказ МВД России от 23.08.2017 №664 (ред. от 21.12.2017) «Об утверждении Административного регламента исполнения Министерством внутренних дел Российской Федерации государственной функции по осуществлению федерального государственного надзора за соблюдением участниками дорожного движения требований законодательства Российской Федерации в области безопасности дорожного движения»; Приказ Минздрава России от 18.12.2015 №933н «О порядке проведения медицинского освидетельствования на состояние опьянения (алкогольного, наркотического или иного токсического)»; Приказ Минздрава России от 09.11.2012 № 772н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при других заболеваниях печени»; Клинические рекомендации Министерства здравоохранения. Алкогольная болезнь печени. 2019 г.

Пациентам с алкогольной болезнью печени назначается комплексное лечение, которое зависит от фазы и активности заболевания. Если лечение своевременное, адекватное, оно может привести к полному выздоровлению, даже со стадии жирового гепатоза и алкогольного гепатита [3, 24].

Традиционное отечественное лечение алкоголь-индуцированной болезни печени сводится, в первую очередь, к отказу от алкоголя, богатой белковой диете, приему гепатопротекторов. Бесспорно, наиболее эффективным в лечении алкогольной болезни печени является отказ от приема этанола в любом виде. При этом наблюдается отрицательная динамика стеатоза печени уже в течение первых четырех недель, которая возможна практически на любом этапе заболевания. Обязательным условием лечения АБП в корреляции с отказом от этанола является правильно скорректированная диета. Снижение запасов гликогена в печени, сопровождающееся истощением больных, влечет нутритивную недостаточность. Последняя «восполняется» так называемыми алкогольными калориями, которые при отсутствии поступления питательных веществ, микроэлементов и витаминов, оказываются абсолютно «пустыми» [8]. Соблюдаемая диета должна иметь высокое содержание белка из расчета 1 г на 1 кг веса больного, достаточное количество витаминов группы В, фолиевой кислоты, ее общая энергетическую ценность должна составлять 2000 ккал/сут.

Совершенно очевидно, что лечение пациентов с алкогольиндуцированным поражением печени невозможно без применения медицинских препаратов, из которых наиболее часто используются: эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ), S-аденозилметионин, урсодезоксихолевая кислота, препараты с антиоксидантным действием.

Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) имеют свойство восстанавливать структуру и функцию клеточной мембраны, за счет чего метаболизм клетки возвращается к нормальному функционированию. Ведущими препаратами в лечении АБП являются Эссенциале и Эсливер форте. Они отличаются не только содержанием действующего вещества, но и витаминной группой. Так, в Эссенциале Форте Н витаминный комплекс отсутствует, что позволяет применять его в длительной терапии до 6 месяцев не рискуя вызвать гипervитаминоз [9]. Однако Эсливер в своем составе фосфолипидов содержит суммарно в несколько раз больше. Клиническая эффективность Эссенциале Форте Н и Эсливер форте считается очень высокой, вплоть до полного выздоровления пациентов и возвращения их общественно-социального статуса [20].

Учитывая вышесказанное, часть исследователей относит Эсливер к генерикам, хотя такой подход не имеет под собой оснований. Эсливер имеет иной фосфолипидный и витаминный состав, чем Эссенциале, хотя схожее клиническое воздействие.

В лечении алкогольной болезни печени отлично зарекомендовал себя S-аденозилметионин – натуральное природное вещество играет основную роль в метаболизме печени, является

природным, содержится в живом организме. В человеческом организме при участии фермента 5-аденозилметионинсинтетазы из метионина с использованием аденозинтрифосфорной кислоты образуется S-аденозилметионин. Полученное соединение увеличивает текучесть мембран, в результате чего улучшается функция гепатоцитов и повышается продукция антиоксидантов [42]. Кроме того, S-аденозилметионин обладает антихолестатическим эффектом и применим к пациентам с алкогольной болезнью печени, которая сопровождается нарушениями функции желчного пузыря, такими как, например, холестаза.

Известно, что пациенты с АБП подвержены депрессии, астении, которые часто приводят к длительным запоям и еще большему злоупотреблению алкоголем, тем самым замыкая порочный круг. S-аденозилметионин обладает антинейротоксическим эффектом и антидепрессивными свойствами, что имеет огромное значение при лечении алкоголизма и АБП. На это указывают в своих работах как отечественные, так и зарубежные исследователи [12, 42].

Препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) также используют в лечении алкогольной болезни печени, отягощенной холестаозом, т.к. она не обладает цитотоксическим действием. УДХК, будучи третичной желчной кислотой (ЖК), в повышенных концентрациях преобразуется в основную желчную кислоту и блокирует токсичное действие хенодесоксихолевой, литохолевой желчных кислот. Bettini R, Gorini M. в своей работе «Применение урсодезоксихолевой кислоты в сочетании с Силимарином при лечении хронической этилотоксической гепатопатии» пишут: «Важный эффект УДХК – защита холангиоцитов от токсического действия гидрофобных ЖК. УДХК ингибирует пролиферативную активность фибробластов, стимулированную фактором роста тромбоцитов» [31].

Препараты тиоктовой (α -липоевой) кислоты, такие как Тиогама, также нашли широкое применение в лечении алкогольной болезни печени. Тиоктовая кислота образуется в организме и служит коферментом для энергетического метаболизма α -кетокислот путем окислительного декарбоксилирования. Антиоксидантное действие Тиогаммы оказывает положительное воздействие на мембрану гепатоцита. В организме тиоктовая кислота присутствует в восстановленной и окисленной формах, обе формы обладают гепатопротекторным эффектом. Эффективная терапия Тиогаммой возможна, благодаря тому, что она выпускается в трех лекарственных формах. Начинают терапию с внутривенного капельного введения препарата (флаконы, не требуют разведения), 10-14 внутривенных инфузий, заканчивают пероральным приемом по 1-2 таб./сут. Если стадия АБП умеренная, то Тиогамму принимают по 1 таблетке 1 раз в сутки. Терапия Тиогаммой обычно длится до четырех месяцев [8].

Экспериментальные исследования и клинические испытания за рубежом в течение последних 5 лет с использованием высоких доз альфа-липоевой кислоты (600 мг у человека) предоставили новые и последовательные доказательства терапевтической роли антиоксидантной альфа-липоевой кислоты в лечении инсулинорезистентности и диабетической полиневропатии. Это новое понимание должно побудить клиническую медицину использовать альфа-липоевую кислоту при заболеваниях печени, в которых участвует окислительный стресс [33].

Глюкокортикоиды (преднизолон и метилпреднизолон) при лечении алкогольной болезни печени (острого алкогольного гепатита) назначают в случае тяжелого течения болезни при индексе Мэдрера более 32 или индексе MELD более 18, при наличии печеночной энцефалопатии. Основная цель лечения – уменьшение билирубина на первой неделе лечения. Если этого не происходит, лечение глюкокортикоидами считается нецелесообразным.

Но в доступной нам литературе нет единого мнения об эффективности применения преднизолона и его дозировании в лечении алкогольного цирроза печени, впрочем, как и цирроза неалкогольного происхождения. Поэтому многие исследователи предлагают выбирать выжидательную тактику в лечении алкогольных циррозов глюкокортикоидами. Более эффективным считается комбинирование преднизолона с далагиллом или азатиоприном. Конечно, при лечении глюкокортикоидами огромное значение имеет отказ пациентов от алкоголя [24].

В последние годы накопилось немало информации о цитокинах и их роли в патогенезе острого алкогольного гепатита, что послужило основанием к применению в клинической практике препаратов с антицитокиновыми свойствами, особенно, когда традиционная терапия оказывается недейственной. Если говорить об Инфликсимабе, представляющим собой «химерное мышино-человеческое моноклональное антитело, которое с высоким сродством связывается с растворимой и трансмембранной формами ФНО- α , но не связывается с лимфотоксином альфа (ЛТ α)», то отмечено значительное снижение индекса Мэдрера у пациентов с АБП, улучшение лабораторных

показателей и повышение выживаемости, с другой стороны – из-за риска серьезных осложнений, прежде всего инфекционных, препарат не рекомендован к применению вне рамок клинических исследований [56].

Немецкий препарат Пентоксифиллин (производное пурина) снижает показатель смертности больных тяжелым алкогольным гепатитом. E. Aktiviadis и соавт. (2000) сообщили о снижении летальности у более 250 больных тяжелым алкогольным гепатитом с 46% в группе плацебо до 25% на фоне перорального приема пентоксифиллина в дозе 400 мг 3 раза в сутки в течение 4 недель [26].

Заслуживает внимания Ремаксол – гепатотропный препарат на основе янтарной кислоты, увеличивающий скорость анаэробного гликолиза, обеспечивая поставку готового НАД⁺, что уменьшает проявления жировой дистрофии гепатоцитов. Помимо янтарной кислоты в состав Ремаксола входит метионин – незаменимая аминокислота, которая обеспечивает гепатотропные эффекты, синтезирует структурные, сократительные и функциональные белки. В гепатоцитах происходит увеличение эндогенного S-аденозилметионина. Метионин в его составе, обладающий антиоксидантным действием, подавляет липополисахарид-зависимые воспалительные процессы.

В состав Ремаксола также входит N-метилглюкамин (меглюмин), подавляющий аутоиммунные реакции, оказывающий противовоспалительное, обезболивающее, иммуномодулирующее действие, повышает содержание интерферона в тканях, активирует стволовые клетки. Инозин (рибоксин) является предшественником аденозинтрифосфата (АТФ) и стимулирует окислительно-восстановительные процессы. Инозин увеличивает содержание пуриновых нуклеотидов, необходимых для синтеза макроэргов (АТФ, ГТФ) и нуклеиновых кислот. Инозин активирует аденозиновые А2А-рецепторы и повышает устойчивость клеток печени к гипоксии. Никотинамид активирует НАД-зависимые ферментные системы, благодаря чему запускается репаративная регенерация гепатоцитов. Таким образом, Ремаксол оказывает ярко выраженное действие на проявления токсемии, цитолиза и холестаза, что позволяет использовать его в качестве универсального гепатотропного препарата при различных поражениях печени.

Все исследователи отмечают, что положительный исход при алкогольном повреждении печени (гепатиты и циррозы) более вероятен, чем при другой этиологии болезней печени. И связывают этот факт в том числе и с психологическими характеристиками личности пациента, поддержкой семьи и ее социальным и материальным положением.

Конечно, неэффективность лечения алкогольной болезни печени также имеет место и чаще всего зависит не только от длительного употребления алкоголя или неправильного подбора медикаментов или схемы лечения, но и от тяжести поражения печени (наличия терминальной стадии цирроза) или от малоизученных факторов иммунного ответа организма на повреждение печени.

Опираясь на международные исследования можно отметить, что зарубежные авторы в своей практике борьбы с АБП используют глюкокортикостероиды. Первоначальная оценка состояния пациентов с алкогольным гепатитом включает тщательный анамнез потребления алкоголя, наличие недавнего употребления, количество и частоту приема [58]. Краеугольным камнем терапии всех стадий АБП является воздержание от употребления алкогольных напитков. Зарубежные исследователи отмечают, что официальные программы лечения обычно недоступны для пациентов с алкогольным гепатитом. При выявлении инфекционных заболеваний в организме пациента приступают к их лечению до начала терапии алкогольного гепатита, а это может ухудшить иммунный ответ [43] и оказывать токсическое воздействие на печень.

Недавнее исследование особенностей врачебной практики в Соединенных Штатах показало, что имеющиеся в настоящее время методы лечения алкогольной болезни печени используются нечасто и не последовательно [44].

Подавляющее большинство пациентов не получают рекомендованного лечения, что свидетельствует либо об отсутствии признания, либо об отсутствии уверенности в доступном лечении этого состояния [46]. Хотя краткосрочная смертность снизилась, общая смертность все еще может достигать 30-50% в течение 90 дней после постановки диагноза АГ тяжелой степени [37]. Следует отметить, что отечественный и зарубежный алгоритм лечения алкогольной болезни печени мало отличаются друг от друга за исключением, пожалуй, нескольких препаратов для профилактики рецидивов. В США, например, одобрением фармпрепаратов занимается FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов), которое в настоящее

время одобрило три медикамента: дисульфирам, налтрексон и акампросат. Дисульфирам и налтрексон подвергаются печеночному метаболизму и могут вызывать повреждение печени, в то время как акампрозат не имеет печеночного метаболизма. Следует отметить, что ни один из этих препаратов не был изучен у пациентов с АГ и АЦ. Кроме того, есть еще несколько препаратов, которые не были одобрены FDA для лечения АБП. К таким препаратам относятся габапентин, баклофен, топирамат, ондансетрон и варениклин. В исследовании, включающем пациентов как с компенсированным, так и с декомпенсированным АЦ, 12 недельный курс баклофена (10 мг три раза в день) привел к улучшению показателей общей алкогольной абстиненции и снижению рецидивов, препарат был признан безопасным и нетоксичным [36].

В настоящее время исследователи всего мира ищут новые, эффективные методы борьбы с алкогольной болезнью печени. Существует три взаимосвязанных механизма повреждения, которые указывают на потенциальные «мишени» будущей терапии: 1. развитие стеатоза; 2. воспаление, опосредованное в том числе и нарушением иммунной системы, стимулируемой, дисбактериозом кишечника и транслокацией бактериальных продуктов; 3. перепрограммирование взрослых гепатоцитов в более эмбриональное, регенеративное состояние, приводящее к потере важнейших функций, таких как детоксикация аммиака, транспорт билирубина и выработка факторов свертывания.

Исследователи считают, что профилактика развития стеатоза могла бы стать краеугольным камнем в лечении гепатитов и циррозов. Так, например, обетихоловая кислота (Ocaliva, Intercsept) - полусинтетический аналог желчной кислоты (хенодезоксихолевой), которая является производным желчных кислот с антихолестатическими и гепатопротекторными свойствами, действует по пути фарнезоидного рецептора (FXR). FXR контролирует синтез и транспорт желчных кислот, липидный обмен и гомеостаз глюкозы и, таким образом, является многообещающей терапевтической мишенью для лечения АБП и НАЖБП [45]. Учитывая некоторое сходство между АБП и НАЖБП, обетихоловая кислота может снизить тяжесть алкогольного стеатоза и предотвратить последующие эффекты. В настоящее время ведутся исследования по оценке роли обетихоловой кислоты при АГ.

Метадоксин - это ионная парная соль пиридоксина и пирролидонкарбоксилата. Есть некоторые доказательства того, что метадоксин повышает уровень глутатиона и уменьшает стеатоз у животных, получавших алкоголь, и может действовать как антиоксидант [35]. Исследование показало статистически значимое улучшение 90-дневной выживаемости у пациентов, получавших комбинацию метадоксина и пентоксифиллина или преднизолона, по сравнению с пентоксифиллином или только преднизолоном [40].

У пациентов с тяжелым течением АГ может быть обоснована комбинированная терапия. Недавно были представлены результаты рандомизированного контролируемого исследования комбинированной терапии (ингибитор рецепторов IL-1 анакинры для уменьшения воспаления с добавлением цинка для улучшения барьерной функции кишечника и пентоксифиллина) по сравнению со стандартом лечения метилпреднизолоном у пациентов с тяжелым АГ [55]. Комбинация препаратов была выбрана на основе валидных фундаментальных научных исследований, успешных экспериментов на животных и наблюдений за пациентами. У пациентов с тяжелой формой АГ, определяемой баллом MELD более 20 и МДФ более 32, комбинация анакинры в течение 14 дней плюс цинк в течение 180 дней плюс пентоксифилин в течение 28 дней привела к аналогичной выживаемости в 28 дней и на 22% лучшей выживаемости в 90 и 180 дней по сравнению с пациентами, получавшими метилпреднизолон; однако разница не была статистически значимой.

Роль пробиотиков в терапии алкогольной болезни печени исследуется не только за рубежом, но и в России. Пробиотики использовались в исследовании пациентов с легкой и умеренной АГ, кратковременное добавление бифидобактерий восстанавливало микрофлору кишечника и улучшало лабораторные маркеры поражения печени (АСТ, АЛТ, ГГТ, лактатдегидрогеназа, сывороточный билирубин) [10]. Добавки *Lactobacillus rhamnosus* GG могут улучшать целостность слизистой оболочки, ингибировать активацию эндотоксином TLR4, снижать выработку ФНО- α и, таким образом, снижать опосредованное алкоголем воспаление.

Для пациентов с болезнью печени, в частности алкогольной, предусматривается санаторное лечение и диетотерапия [7, 21, 25, 32, 41, 47, 56].

Динамика продаж лекарственных препаратов в 2020 г.

Потребление и обеспеченность потенциального рынка лекарственными препаратами наглядно отражает аналитический отчет компании Vi-ORTIS за 2020 г. Российский и зарубежный рынок гепатопротекторов существовал в условиях пандемии COVID-19, что само по себе увеличило потребление лекарственных средств, в частности, увеличилось потребление: антибиотиков на 15%, анальгетиков на 28,9%, противовоспалительных препаратов на 14%, антикоагулянтов на 35,9%, противовирусных препаратов на 74,6%. При этом, многие из представленных препаратов имеют гепатотоксические действие на организм [23]. Исходя из этого, можно предположить, что увеличилось количество повреждений печени, вызванного, в том числе, лекарственными препаратами. Это не может не отражаться на лицах, с алкогольиндуцированным поражением печени. Тем более, пациенты с такими заболеваниями находятся в группе риска по COVID-19. Происходящие процессы также отразились на рынке гепатопротекторов. В исследовании компании DSM Group говорится, что продажа гепатопротекторных препаратов выросла в течение пяти лет и пики продаж приходится как раз на 2017 г. и на начало пандемии 2020 г. [6].



Рис. 9. Динамика продаж гепатопротекторов в стоимостном и натуральном выражении

На февраль 2020 г. было продано 12,9 млн. единиц продукции, в денежном эквиваленте это составляет 17,9 млн. рублей. Показатели роста продаж за исследуемый период 2020 г. в целом положительные. При этом заметим, что гепатопротекторы находятся в сегменте дорогих лекарственных препаратов и средний чек за упаковку составляет 700-750 р.

Компания провела анализ структуры продаж гепатопротекторов и пришла к выводу, что львиная часть продаж приходится на безрецептурные лекарства, хотя рынок рецептурных препаратов имеет стабильный рост.

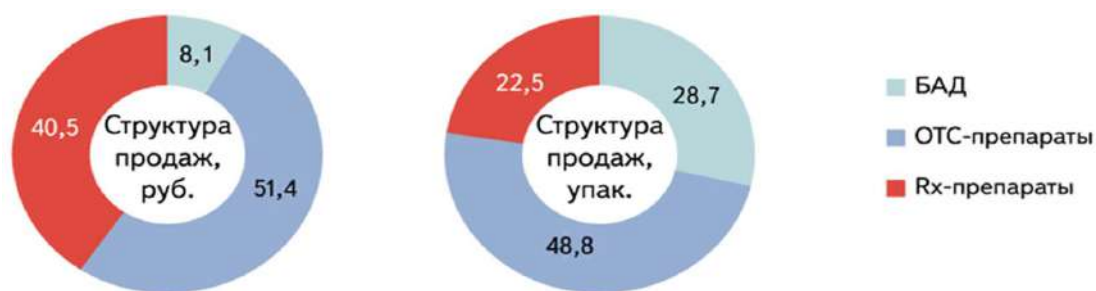


Рис. 10. Структура продаж гепатопротекторов

Вызывает интерес выбор, который делают потенциальные потребители, пациенты и врачи в пользу того или иного препарата. Пациенты отдают предпочтение Овесолу, доля которого среди БАДов более 24%, и Фосфогливу, его доля – 23%. Врачи предпочитают назначать Урсосан (38% среди рецептурных препаратов). Ассортимент препаратов также существенно расширился с 35 до 45 соответственно с 2016 по 2019 гг., касательно рейтинга отметим, что тройка лидеров по-прежнему – это Эссенциале (Sanofi), Гептрал (Abbott) и Урсосан (Pro. Med. Cs Praha). Эссенциале по-прежнему занимает лидирующие позиции, но постепенно сдает их в пользу Урсосана.

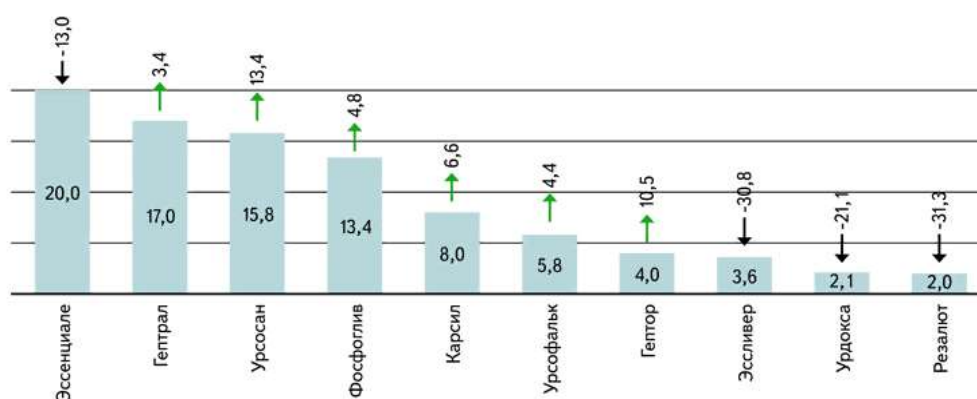


Рис. 11. Рейтинг гепатопротекторов по стоимостному на 2019 г.

На диаграмме наглядно показано, что привычные препараты Эссенциале, Эсливер, Урдокса и Резалют теряют свои позиции, как и другие препараты на основе фосфолипидов, а гепатопротекторы с желчегонным и холелитическим эффектом двигаются вперед.

Рейтинг лекарств преимущественно представлен зарубежными разработками, но также в нем присутствуют отечественные разработки, среди которых бренд «Эвалар» – Овес и Гепатрин. В рейтинге также представлены средства на основе трав: Гепасил (расторопши пятнистой шрот) и препараты Солянки холмовой.

Благодаря политике государства, нацеленной на облегчение доступа потенциальных пациентов к социально-значимым лекарствам в 2019 г. Гептрал получил статус безрецептурного препарата [14]. Гептрал широко применяется в клинической практике. Препарат положительно зарекомендовал себя не только при легких формах заболевания печени, в том числе алкогольного генеза, но и повышает выживаемость пациентов с циррозами А и В [42]. Гептрал является эффективным гепатопротектором с доказанной эффективностью по снижению смертности в 2,5 раза, в том числе и при циррозах печени. Поэтому вывод его из рецептурных препаратов в безрецептурные является настоящим прорывом в здравоохранении.

Заключение

Проблема поражения внутренних органов и систем, связанная со злоупотреблением алкоголем, имеет важное медико-социальное значение. Одним из органов-мишеней является печень, а ее поражение, алкогольная болезнь печени, самая частая причина инвалидности и смертности данной категории пациентов.

Неблагоприятная ситуация в России характеризуется высоким уровнем потребления алкоголя на душу населения и широкой распространенностью разнообразной патологии, так или иначе связанной с этиловым спиртом. По данным В.С. Моисеева и соавт. (2009) прием алкоголя приводит к госпитализации 20-35% стационарных больных, обращению в поликлинику 10-20% амбулаторных больных, направлению на консультацию к психиатру более 40% больных с изменениями психики.

Антиалкогольная политика в Российской Федерации в последние десятилетия нацелена на снижение количества лиц с алкогольной зависимостью. Тем не менее, в России количество лиц, страдающих алкоголизмом, достигает 5 млн. человек, что обуславливает, в том числе 68% смертей от циррозов печени, 60% от панкреатитов, 23% смертей от сердечно-сосудистых патологий. Поскольку наиболее высокая летальность характерна для алкогольного цирроза печени, этот показатель служит своего рода индикатором потребления алкоголя в каждой конкретной стране. Особое место в реализации токсического эффекта при алкогольном отравлении занимает ацетальдегид, продукция которого зависит от степени соответствия между скоростью окисления этанола в печени и альдегид-окисляющей способностью этого органа и определяется состоянием энзимных систем катаболизма этанола.

Патогенетические механизмы повреждения печени многообразны и ведут к развитию цитолиза, воспалительной реакции с последующим прогрессированием фиброза. Известно, что одним из

ведущих механизмов нарушения структурно-функциональной целостности клеточных мембран является активация свободнорадикального перекисного окисления липидов и нарушение антиоксидантной защиты

Общепризнанная медикаментозная терапия, в том числе воспалительно-деструктивных заболеваний, в некоторых случаях не дает желаемого результата, или же клиническая эффективность лечения остается достаточно низкой.

DSM Group проанализировало структуру продаж гепатопротекторов и пришло к выводу, что львиная доля продаж приходится на безрецептурные препараты, хотя продажа рецептурных препаратов приобретает стабильный рост. При анализе выбора потенциальных потребителей, пациентов и врачей в пользу того или иного препарата, установлено, что пациенты отдают предпочтение Овесолу, доля которого среди БАДов более 24%, и Фосфогливу, его доля – 23%. Врачи предпочитают назначать Урсосан (38% среди рецептурных препаратов). Ассортимент препаратов также существенно расширился с 35 до 45 соответственно с 2016 по 2019 гг. По-прежнему лидирует – Эссенциале (Sanofi), Гептрал (Abbott) и Урсосан (Pro. Med. Cs Praha).

Литература (references)

1. Алкогольная болезнь печени: клинические рекомендации. – М.: 2019. – 38 с. [*Alkohol'naya bolezni' pecheni: klinicheskie rekomendacii*. Alcoholic liver disease: clinical recommendations. – 2019. – 38 P. (in Russian)]
2. Арифиллина З.А., Бунятян Н.Д., Кузнецов А.С. Дженерики - реальная альтернатива оригинальным лекарственным препаратам // Фармация. – 2002. – №1. – С. 25-28. [Arifullina Z.A., Bunjatjan N.D., Kuznesov A.S. *Pharmacija*. Pharmacy. – 2002. – N1. – P. 25-28. (in Russian)]
3. Буеверов А.О., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Дифференцированный подход к лечению алкогольных поражений печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – №5. – С. 4-9. [Bueverov A.O., Ivashkin V.T., Maevskaja M.V. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology. – 2005. – N5. – P. 4-9. (in Russian)]
4. Васютин А.В., Онучина Е.В., Петрунько И.Л. и др. Бремя заболеваний печени в современном мире. Некоторые показатели качества больных с циррозом печени в Сибирском федеральном округе // Медицинский журнал «Доктор.ру» 19.01.2021 URL: <https://journaldoctor.ru/upload/iblock/64a/1.pdf> [Vasutin A.V., Onuchina E.V., Petrun'ko I.L. i dr. *Medicinskij zhurnal «Doktor.ru»*. Medical journal «Doctor.ru». 19.01.21 URL:<https://journaldoctor.ru/upload/iblock/64a/1.pdf> (in Russian)]
5. Винницкая Е.В., Киселева А.В. Алкогольная болезнь печени в практике терапевта // Гастроэнтерология. – 2014. – №7. – С. 22-28. [Vinnickaya E.V., Kiseleva A.V. *Gastroenterologiya*. Gastroenterology. – 2014. – N7. – P. 22-28. (in Russian)]
6. Для здоровья печени: обзор продаж гепатопротекторов // Интернет-журнал Новая аптека. 20.02.21. URL:<https://e.novapteca.ru/818589> [Dlja zdorov'ja pecheni: obzor prodazh gepatoprotektorov // *Internet-zhurnal Novaja apteka*. Internet journal New pharmacy. 20.02.21. URL:<https://e.novapteca.ru/818589> (in Russian)].
7. Добронравов А.В. Гепатиты и циррозы печени М.: Диля, 2002. – 160 с. [Dobronravov A.V. *Gepatity i cirrozy pecheni*. Hepatitis and cirrhosis of the liver. - Moscow: Dilja, 2002. – 160 p. (in Russian)]
8. Калинин А.В. Злоупотребление алкоголем и алкогольная болезнь печени // Фарматека. 01.03.21. URL:<https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8527> [Kalinin A.V. *Zloupotreblenie alkogolem i alkohol'naja bolezni' pecheni* // *Farmateka*. Farmateka. 01.03.21. URL:<https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8527> (in Russian)]
9. Калинин А.В. Эссенциале Н – опыт применения препарата при алкогольной болезни печени // Consilium medicum, Экстра выпуск. – 2001. – С. 6–8. [Kalinin A.V. *Consilium medicum*. Consilium Medicum. – 2001. – P. 6-8. (in Russian)]
10. Кирпич И.А., Соловьева Н.В., Лейхтер С.Н. Пробиотики восстанавливают кишечную флору и улучшают ферменты печени при алкогольном поражении печени человека: пилотное исследование // Алкоголь. – 2008. – №42(8). – С.675-682. [Kirpich I.A., Solov'eva N.V., Lejhter S.N. *Alkohol'*. Alcohol. – 2008. – N42(8). – P. 675-682. (in Russian)]
11. Костюкевич О.И. Алкогольный гепатит: диагностики и лечения // Русский медицинский журнал. –2016. – № 3. – С. 177–182. [Kostjukevich O.I. *Russkij medicinskij zhurnal*. Russian Medical Journal. – 2016. – N3. – P. 177-182. (in Russian)].

12. Маевская М.В., Буеверов А.О. Старые и новые подходы к лечению алкогольной болезни печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2003. – № 6. – С. 65–68. [Maevskaja M.V., Bueverov A.O. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2003. – №6. – P. 65-68. (in Russian)].
13. Максимов М.Л., Шиндина Т.С., Кропова О.Е. Гепатопротекторная и инфузионная терапия пациентов с воспалительными заболеваниями печени // РМЖ «Медицинское обозрение». – 2018. - №7(II). – С. 82-87. [Maksimov M.L., Shindina T.S., Kropova O.E. *RMZh «Medicinskoe obozrenie»*. RMJ «Medical review» – 2018. - N7(II). – P. 82-87. (in Russian)].
14. Маракина В.Ю., Татикян Н.Л. Фармацевтический рынок сегодня. Стратегия повышения продаж зонтичного бренда // Бизнес. Общество. Власть. – 2020. - №4(38) – С. 94-106. [Marakina V.Ju., Taticjan N.L. *Farmaceuticheskij rynok segodnja // Biznes. Obshhestvo. Vlast'*. Business. Society. Government. – 2020. – N4(38). – P. 94-106. (in Russian)].
15. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). URL:<https://mkb-10.com/> [Mezhdunarodnaya klassifikacija boleznej. International Classification of Diseases. (in Russian)].
16. Невзорова М.С., Чепкасова Н.И., Боталов Н.С. Роль клинико-лабораторных и инструментальных методов в диагностике алкогольного стеатоза // Международный студенческий научный вестник. – 2017. – №6. – С. 46. [Nevzorova M.S., Chepkasova N.I., Botalov N.S. *Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik*. International Student Scientific Bulletin. – 2017. – №6. – P. 46. (in Russian)]
17. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. – 299 с. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2019 godu: gosudarstvennyj doklad. On the State of Sanitary and Epidemiological Welfare of the Population in the Russian Federation in 2019: State Report. – 2020. – 299 p. (in Russian)]
18. Пауков В.С., Воронина Т.М., Кириллов Ю.А., Мальшева Е.М. Структурно-функциональные основы алкогольной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – №28(5). – С. 7-17. [Paukov V.S., Voronina T.M., Kirillov Ju.A., Malysheva E.M. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2018. – N28(5). – P. 7-17. (in Russian)]
19. Розничный рынок гепатопротекторов за 2020 г. // Казахстанский фармацевтический вестник. 15.02.21. URL:https://pharmnewszk.com/ru/analytic/roznichnyy-rynok-gepatoprotektorov-za-2020-god_17875. [Kazahstanskij farmacevticheskij vestnik. Kazakhstan Pharmaceutical Bulletin. 15.02.21. URL:https://pharmnewszk.com/ru/analytic/roznichnyy-rynok-gepatoprotektorov-za-2020-god_17875 (in Russian)]
20. Сергеева С.А., Озерова И.Н. Сравнительный анализ фосфолипидного состава препаратов эссенциале форте и эсливер форте // Фармация. – 2001. – №3. – С. 32-33. [Sergeeva S.A., Ozerova I.N. *Farmacija*. Pharmacy. – 2001. – N3. – P. 32-33. (in Russian)]
21. Серов В.В. Хронический вирусный гепатит. - М.: Медицина, 2014. – 351 с. [Serov V.V. *Hronicheskij virusnyj gepatit*. Chronic viral hepatitis. – Moscow: Medicina, 2014. – 351 p. (in Russian)]
22. Тарасова Л.В. Алкогольная болезнь печени – наиболее актуальная проблема современной гепатологии // Ремедиум Приволжье. – 2016 –№9. – С. 15–20. [Tarasova L.V. *Remedium Privolzh'e*. Remedium Privolzh'e. – 2016. – N9. – P. 15-20. (in Russian)]
23. Хазанов А.И. Алкогольная болезнь печени // Врач. – 2002. – №10. – С. 5–8. [Hazanov A.I. *Vrach*. Doctor. – 2002. –N10. – P. 5-8. (in Russian)].
24. Хазанов А.И. Острый алкогольный гепатит: клиника, диагностика, лечение // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2007. – №3. – С. 3–12. [Hazanov A.I. *Klinicheskie perspektivy gastrojenterologii, gepatologii*. Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology. – 2007. – N3. – P. 3-12. (in Russian)]
25. Addolorato G., Russell M., Albano E. Understanding and treating patients with alcoholic cirrhosis: an update // Alcoholism: clinical and experimental research. – 2009. – N33. – P.1136-1144.
26. Akriviadis E., Bolta R., Briggs W. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a doubleblind, placebo-cotrolled trial // Gastroenterology. – 2000. – №119. – P.1637-1648.
27. Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S. Burden of liver diseases in the world // Hepatology. – 2019. – V.70, N1. – P.151-171.
28. Becker U., Deis A., Sørensen T.I. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study // Hepatology. – 1996. – V.23, N5. – P.1025-1029.

29. Bellentani S., Tiribelli C. The spectrum of liver disease in the general population: lesson from the Dionysos study // *Hepatology*. – 2001. – V.35, N4. – P.531-537.
30. Berzigottia A., Ashkenazia E., Revertera E. Noninvasive diagnostic and prognostic evaluation of liver cirrhosis and portal hypertension // *Disease Markers*. – 2011. – V31, N3. – P. 129.
31. Bettini R., Gorini M. Use of ursodeoxycholic acid combined with silymarin in the treatment of chronic ethyltoxichepatopathy // *La Clinica terapeutica*. – 2002. – N153. – P.305-307.
32. Bruha R., Dvorac K., Petril J. Alcoholic liver disease // *World journal of hepatology*. – 2012. – N4. – P. 81-90.
33. Bustamante J., Lodge J.K., Marcocci L. Alpha-lipoic acid in liver metabolism and disease // *Free Radical Biology & Medicine* – 1998. – V.24, N6. – P.1023-1039.
34. Cacciola I., Scoglio R., Alibrandi A. SIMG-Messina Hypertransaminasemia Study Group. Evaluation of liver enzyme levels and identification of asymptomatic liver disease patients in primary care // *Internal and Emergency Medicine*. – 2017. – V.12, N2. – P. 181–186.
35. Calabrese V., Calderone A., Ragusa N., Rizza V. Effects of Metadoxine on cellular status of glutathione and of enzymatic defence system following acute ethanol intoxication in rats // *Drugs under experimental and clinical research*. – 1996. – V.22, N1. – P. 17–24.
36. Crabb David W. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases // *Hepatology*. – 2020. – V.71, N1. – P. 307-326.
37. Cuthbert J.A., Arslanlar S., Yepuri J. Predicting short-term mortality and long-term survival for hospitalized US patients with alcoholic hepatitis // *Digestive Disease and Science*. – 2014. – V.59, N7. – P. 1594-1602.
38. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease // *Hepatology*. – 2018. – N69. – P. 154-181.
39. Hagström H., Hemmingsson T., Discacciati A., Andreasson A. Alcohol consumption in late adolescence is associated with an increased risk of severe liver disease later in life // *Hepatology*. – 2018. – V.68, N3. – P. 505-510.
40. Higuera-de la Tijera F., Servín-Caamaño A.I., Cruz-Herrera J. Treatment with metadoxine and its impact on early mortality in patients with severe alcoholic hepatitis // *Annals of Hepatology*. – 2014. – V.13, N3. – P. 343-352.
41. Luigi M. High intensity focused ultrasound, liver disease and bridging therapy // *World Journal of Gastroenterology*. – 2013. – V.19, N43. – P.7494-7499.
42. Mato J.M. S-Adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial // *Journal of Hepatology*. – 1999. – N30. – P. 1081-1089.
43. Michelena J., Altamirano J., Abalde J.G. Systemic inflammatory response and serum lipopolysaccharide levels predict multiple organ failure and death in alcoholic hepatitis // *Hepatology*. – 2015. – N62. – P. 762-772.
44. Mitchell M. C., Kerr T., Herlong H. F. Current Management and Future Treatment of Alcoholic Hepatitis // *Gastroenterology & Hepatology*. – 2020. – V.16, N4. – P. 178-189.
45. Neuschwander-Tetri B.A., Loomba R., Sanyal A.J. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): A multicentre, randomised, placebo-controlled trial // *Lancet*. – 2015. – N385(9972). – P. 956-965.
46. Nguyen T.A., DeShazo J.P., Thacker L.R. The Worsening Profile of Alcoholic Hepatitis in the United States // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2016. – V.40, N6. – P. 1295-1303.
47. O'Shea R.S., Dasarthy S., McCullough A.J. Alcoholic Liver Disease // *Hepatology*. – 2010. – N51 – P. 307-328.
48. Parker R., Aithal G.P., Becker U. Natural history of histologically proven alcohol-related liver disease: a systematic review // *Hepatology*. – 2019. – N71(3). – P.586-593.
49. Pimpin L., Cortez-Pinto H., Negro F., Corbould E., Lazarus J.V., Webber L. Burden of liver disease in Europe: epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies // *Hepatology*. – 2018. – N69(3). – P. 718-735.
50. Rehm J., Taylor B., Mohapatra S. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis // *Drug Alcohol Review*. – 2010. – N29(4). – P. 437-445.
51. Rubin E., Lieber C.S. Alcohol-induced hepatic injury in nonalcoholic volunteers // *The New England Journal of Medicine*. – 1968. – N278(16). – P. 869-876.
52. Simpson R.F., Hermon C., Liu B. Alcohol drinking patterns and liver cirrhosis risk: analysis of the prospective UK Million Women Study // *The Lancet Public Health*. – 2019. – N4(1). – P. e41 – e48.
53. Singal A.K., Bataller Ramon, Ahn J. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2018. – N113(2). – P. 175-194.
54. Sonika U., Jadaun S., Ranjan G. Alcohol-related acute-on-chronic liver failure - Comparison of various prognostic scores in predicting outcome // *Indian Journal of Gastroenterol*. – 2018. – N37(1). – P. 50-57.

55. Szabo G., Mitchell M.C., McClain C.J. IL-1 receptor antagonist in combination with pentoxifylline and zinc for severe alcoholic hepatitis: a multicenter randomized double-blind placebo-controlled clinical trial // *Hepatology*. – 2018. – N68(6). – P. 1444a-1471a.
56. Tilg H., Day C.P. Management strategies in alcoholic liver disease // *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*. – 2007. – N4. – P. 24-34.
57. Torkadi P.P., Apte I.C., Bhute A.K. Biochemical Evaluation of Patients of Alcoholic Liver Disease and Non - alcoholic Liver Disease // *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. – 2014. – N29(1). – P. 79-83.
58. Yeluru A., Cuthbert J.A., Casey L., Mitchell M.C. Alcoholic Hepatitis: Risk Factors, Pathogenesis, and Approach to Treatment // *Alcoholism Clinical and Experimental Research*. – 2016. – N40(2). – P. 246-255.

Информация об авторах

Бондаренкова Ольга Андреевна – очный аспирант кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: o.a.bondarenkova@yandex.ru

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

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ПЕДАГОГИКА

УДК 37.012.3

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.29 EDN: VSUREX

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАДИЦИОННОГО И ДИСТАНЦИОННОГО ФОРМАТОВ ОБУЧЕНИЯ НА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОМ ФАКУЛЬТЕТЕ СГМУ

© Аболмасов Н.Н., Ковалёва И.А., Коноплёва Е.Л., Ковалёва Ю.Д., Адаева И.А., Дмитриева Е.В., Аболмасов И.Н.

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

Резюме

Цель. Оценить эффективность дистанционного и очного форматов обучения на основании результатов анкетирования студентов 3-5 курсов стоматологического факультета и преподавателей профильных кафедр СГМУ.

Методика. В исследовании проанализировано 378 анкет студентов стоматологического факультета и 45 преподавателей медицинского вуза. Вопросы о возможности дистанционного формата при проведении клинических занятий и лекций, предполагали два варианта ответа («да» и «нет»). При ответе на вопросы о реальной необходимости обучения online, респонденты выбирали цифру от 1 до 10, где 1 - не востребовано, 10 - востребовано.

Результаты. Дистанционный формат обучения находят востребованным в рамках изучения стоматологических дисциплин большинство опрошенных студентов, в то время как преподаватели считают неотъемлемой частью учебного процесса очные занятия.

Заключение. В настоящее время, образование в медицинском вузе претерпевает существенные изменения. Несмотря на то, что существует ряд преимуществ дистанционного обучения, преподавание клинических дисциплин студентам-медикам невозможно без общения преподавателей, студентов и пациентов в очном формате.

Ключевые слова: дистанционное обучение, традиционное обучение, образовательный процесс, медицинские вузы, студенты, формат обучения

EFFICIENCY EVALUATION OF TRADITIONAL AND DISTANCE LEARNING FORMATS AT THE FACULTY OF DENTISTRY OF SSMU

Abolmasov N.N., Kovalyova I.A., Konoplyova E.L., Kovalyova Yu.D., Adaeva I.A., Dmitrieva E.V., Abolmasov I.N.

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

Abstract

Objective. To evaluate the effectiveness of distance and traditional learning formats based on the results of a survey of students of 3-5 courses of the Faculty of Dentistry and teachers of specialized departments of SSMU.

Methods. The study analyzed 378 questionnaires of dental students and 45 medical school teachers of SSMU. Questions about the feasibility of the distance format in clinical classes and lectures suggested two options ("yes" and "no"). When answering the questions about the real need for online training, the respondents chose a number from 1 to 10, where 1 is not needed, 10 is needed.

Results. Most students surveyed find the distance learning format demanded within the dental disciplines, while lecturers consider face-to-face classes to be an essential part of the learning process.

Conclusion. Nowadays medical school education is undergoing significant changes. Despite the fact that there is a number of advantages of distance learning, teaching medical students clinical disciplines is impossible without communication between teachers, students and patients in face-to-face learning format.

Keywords: distance learning, traditional teaching, educational process, medical universities, students, teaching format

Введение

Реалии последних десятилетий человеческой популяции в целом и преобразования информационной среды привели к тому, что в большинстве развитых и развивающихся стран все большее значение приобретает цифровизация образовательной сферы [4].

Одним из нововведений современного образовательного процесса является дистанционное обучение при получении школьного, среднего и высшего профессионального образования. Опубликовано множество работ, посвященных плюсам и минусам применяемых методов обучения, с точки зрения усвоения учащимися полученных знаний, контроля результатов освоения учебных программ, удобства хранения информации и возможности повторения пройденного материала [1, 3, 5, 7].

Нам кажется, что дистанционное обучение в высшей школе необходимо рассматривать в контексте той сферы профессиональной деятельности, в которой предстоит впоследствии работать специалисту, получившему образование. И если маркетинг, юриспруденцию, политологию, экономику в значительной мере можно изучить, как говорится «не выходя из дома», то практическая сфера деятельности, и особенно медицина предполагает постоянное очное общение наставников, преподавателей, экзаменаторов с обучающимися, при этом важнейшим объектом в этом процессе должен быть реальный, а не виртуальный пациент или фантом. При получении высшего медицинского образования возможно, но лишь частично, преподавать ряд дисциплин с использованием дистанционных методов обмена информацией [3, 6].

Цель исследования – оценить эффективность и востребованность дистанционного и очного форматов обучения на основании результатов анкетирования студентов 3-5 курсов стоматологического факультета и преподавателей профильных кафедр.

Методика

Анкетирование проводилось в мае-июне 2022 г. на кафедре ортопедической стоматологии СГМУ. Вопросы анкеты разработаны на кафедре ортопедической стоматологии СГМУ.

В анкетировании принимали участие 378 студентов стоматологического факультета 3-5 курсов в возрасте от 19 до 26 лет и 45 человек из числа профессорско-преподавательского состава стоматологических кафедр СГМУ, которым были заданы одинаковые вопросы о возможности изложения лекционного материала, проведения практических занятий, зачетов, экзаменов в дистанционном формате и их результативности по сравнению с традиционным. Кроме этого, были получены ответы на вопросы, касающиеся наиболее удобного и эффективного способа дистанционного обучения, а также причин, по которым респонденты давали тот или иной ответ.

Результаты были обработаны в программе Excel 16. Использовались методы описательной статистики. Данные представлены в виде абсолютных и относительных величин, рассчитан 95% доверительный интервал по формуле долей и частот методом Вальда (для малых значений с коррекцией по Агрести-Коуллу. Первый блок вопросов включал в себя оценку мнения респондентов о возможности дистанционного формата при чтении лекций, проведении клинических занятий и сдачи экзаменов, предлагалось 2 варианта ответа: «да» и «нет». При ответе на вопросы второго блока о реальной необходимости обучения online, респонденты выбирали цифру от 1 до 10, где 1- невостребовано, 10- востребовано.

Результаты исследования

При ответе на вопрос о дистанционном проведении лекционного курса, такой формат считают возможным 109 (84,5%) студентов и 19 (41,7%) преподавателей. Считают возможным проведение всех занятий, в том числе и практических в дистанционном формате 43,4% -53,7% студентов разных курсов, среди преподавателей придерживаются такой же точки зрения только 17,8%. О возможности объективной оценки знаний при проверке зачетов и экзаменов положительно ответили 63,6-79,5% студентов и лишь 24,4% преподавателей (табл. 1).

Таблица 1. Оценка возможности дистанционного формата при преподавании профильных дисциплин на стоматологическом факультете

Мнения респондентов	ДА (%)				НЕТ (%)			
	3 курс (N=129)	4 курс (N=122)	5 курс (N=127)	Преподаватели (N=45)	3 курс (N=129)	4 курс (N=122)	5 курс (N=127)	Преподаватели (N=45)
1. Возможность чтения лекций только в дистанционном формате	84,5	95,1	82,7	46,7	15,5	4,9	17,3	58,3
2. Возможность проведения всех аудиторных занятий дистанционно	43,4	53,3	53,5	17,8	56,6	46,7	46,5	82,2
3. Объективность дистанционного проведения зачетов/экзаменов	63,6	79,5	67,7	24,4	36,4	20,5	32,3	75,6

При ответе на вопрос о востребованности дистанционного обучения 66,1-72,1% студентов считают, что оно востребовано, среди преподавателей таких всего 33,3%. На вопрос о востребованности традиционного образования положительно ответили 77,0-86,0% студентов и 93,3% преподавателей. Пользу от лекционного материала в дистанционном формате отмечают 86,6-94,3% студентов и лишь 40,0% преподавателей, а в очном формате – 72,4-78,7% студентов и 86,7% преподавателей.

Проведение дистанционных клинических занятий с пользой для себя отметили только 49,6-52,7% студентов и 11,1% преподавателей (табл. 2).

Таблица 2. Востребованность и полезность различных форматов проведения лекций и практических занятий по мнению студентов и преподавателей (N=423)

Мнение респондентов		не востребовано, %				востребовано, %			
		3 курс (N=129)	4 курс (N=122)	5 курс (N=127)	Преподаватели (N=45)	3 курс (N=129)	4 курс (N=122)	5 курс (N=127)	Преподаватели (N=45)
Востребованность формата обучения	Традиционное	14,0	23,0	15,0	6,7	86,0	77,0	95,0	93,3
	Дистанционное	27,9	27,9	33,9	66,7	72,1	72,1	66,1	33,3
Польза лекционного материала (дистанционный формат)		9,3	5,7	13,4	60,0	90,7	94,3	86,6	40,0
Польза лекционного материала (очный формат)		23,3	21,3	27,6	13,3	76,7	78,7	72,4	86,7
Польза клинического занятия (дистанционный формат)		47,3	47,5	50,4	88,9	52,7	52,5	49,6	11,1
Польза клинического занятия (очный формат)		14,7	9,0	9,4	0	85,3	91,0	90,6	100,0

Обсуждение результатов исследования

Дистанционный формат обучения среди профессорско-преподавательского состава находят востребованным в рамках преподавания стоматологических дисциплин только 8,3% опрошенных, при этом традиционный формат обучения предпочитают 95% из них. Подобным образом обстоит ситуация с полезностью лекций в дистанционном формате (8,3% преподавателей) и клинических занятий – ни один из преподавателей не счел такой вариант освоения дисциплин возможным.

При этом возможность чтения лекций в дистанционном формате отметили 40,7% преподавателей. По-видимому, такое несоответствие цифр о пользе лекций – 11,1% и их возможности чтения дистанционно связано с тем, что преподаватели рассматривают дистанционный формат, как вынужденную необходимость и возможность не прерывать учебный процесс в форсмажорных обстоятельствах [9].

Оценка знаний при дистанционном формате проведения зачетов и экзаменов, по мнению 70% студентов, является объективной, а вот преподаватели в своем большинстве – 91,7% придерживаются абсолютно противоположной точки зрения, что связано в первую очередь с невозможностью очно контролировать процесс ответа. Хотя, как показывает опыт работы кафедры ортопедической стоматологии, в период приема зачетов во время пандемии средний балл и число сдавших зачет с первого раза остался таким же, как при очном формате. Однако, для этого пришлось использовать форму приема зачета в формате «блиц», то есть студенту предлагали несколько (от 5 до 10) достаточно простых вопросов, на которые он должен был ответить с минимальным временем на обдумывание и с сохранением постоянного визуального контакта с преподавателем через экран ноутбука.

Достаточно объясним факт того, что студенты в своем большинстве (больше 90%) считают возможным проведение лекционного курса в дистанционном виде, но настораживает, что около 50% студентов считают возможным проведение всех видов аудиторных занятий дистанционно. Хотя при ответе на подобный вопрос, касающийся именно клинических занятий, таковых осталось около 25%. Но в любом случае, это очень высокий процент. Хочется думать, что это связано с недостаточным пониманием студентом особенностей преподавания клинических дисциплин, важностью общения с пациентом и отработки практических навыков еще во время обучения в ВУЗе. Гораздо более тревожно, если такой ответ дается по причине того, что на практических занятиях невозможно получить необходимые знания из-за нарушения методики преподавания, когда студенты после опроса остаются предоставлены сами себе или, в лучшем случае, разбирается только теоретический материал без отработки клинических навыков [2].

Ожидаемо, что и студенты, и преподаватели в своем большинстве (больше 90%) считают, что наибольшим преимуществом дистанционного формата лекций является возможность его повторного просмотра при наличии качественного видео-контента, записанного лектором [10]. Около 50% студентов причиной положительного отношения к лекциям в дистанционном формате отметили, что лекционный материал повторяет написанное в учебниках и методичках. Данный факт необходимо учитывать кафедральным коллективам при подготовке лекционного курса таким образом, чтобы лекция не была перечитыванием учебника, а представляла интерес с точки зрения общения, возможности диалога, другими словами, лекция должна быть своего рода «шоу», во время которого аудитория вовлечена в процесс диалога, начинает думать, а не записывает в течение 1,5 часов книжную информацию [5, 7, 8].

Заключение

По нашему мнению, дистанционный формат при обучении в медицинском вузе может быть лишь дополнением к традиционному-очному и только в части лекционного материала, преимущественно при рассмотрении теоретических дисциплин.

Тем не менее, на любой кафедре должен быть банк лекций в виде качественного записанного видео-контента по всем разделам дисциплины, чтобы в случае отдельных форсмажорных обстоятельств (болезнь преподавателя, временная невозможность проводить лекции в аудитории) студенты имели возможность не прерывать теоретическую подготовку, кроме того, доступ к видеоархиву обеспечит возможность повторения пройденного материала. Стоит отметить, что при

этом возникают другие проблемы, а именно необходимость обеспечения защиты интеллектуального продукта коллективов от стороннего пользователя.

Клинические занятия не должны проводиться дистанционно. При невозможности очного проведения клинических занятий деканатам необходимо оперативно менять расписание таким образом, чтобы дистанционно проводились лекции или теоретические дисциплины, а затем по появлению возможности заниматься очно, наверстывая клинический курс.

Литература (references)

1. Александров Д.Н., Степкина Е.К. Опыт дистанционного обучения в медицинском вузе // Инновационная наука. – 2020. – №7. – С. 57-59. [Alexandrov D.N., Stepkina E.K. Ikonnikova K.A. *Innovacionnaya nauka. Innovative science.* – 2020. – N7. – P. 57-59. (in Russian)]
2. Дедюхин Д.Д., Баландин А.А., Попова Е.И. Дистанционное обучение в системе высшего образования: проблемы и перспективы // Мир науки. Педагогика и психология. – 2020. – №5. 16.05.22. URL:<https://mir-nauki.com/PDF/25PDMN520.pdf> [Dedyukhin D.D., Balandin A.A., Popova E.I. *Mir nauki. Pedagogika i psixologiya. The world of science. Pedagogy and psychology.* – 2020. – N5. 16.05.22. URL:<https://mir-nauki.com/PDF/25PDMN520.pdf> (in Russian)]
3. Жолдыбаева Г.А., Кабилдина Н.А., Ескараев Д.М., Турлуев Я.Х. Влияние дистанционного обучения на качество медицинского образования в медицинском университете Караганды // Медицина и экология. – 2021. – №2. – С. 102-106. [Zholdybayeva G.A., Kabildina N.A., Eskaraev D.M., Turluev Y.X. *Medicina i e`kologiya. Medicine and ecology.* – 2021. – N2. – P. 102-106. (in Russian)]
4. Осадчий О.Е. Чем дистанционное обучение отличается от традиционной учебной программы в медицинском образовании? // Кубанский научный медицинский вестник. – 2020. – Т.27, №5. – С. 175-183. [Osadchiy O.E. *Kubanskij nauchny`j medicinskij vestnik. Kuban Scientific Medical Bulletin.* – 2020. – V27, N5. – P. 175-183. (in Russian)]
5. Сергеева Н. А. Технологии электронного обучения и дистанционного образования в профессиональном обучении // Сборник статей Международного научно-методического конкурса «Преподаватель года 2019». – Петрозаводск: Международный центр научного партнерства «Новая Наука», 2019. – С. 174 – 182. [Sergeeva N.A. *Sbornik statej Mezhdunarodnogo nauchno-metodicheskogo konkursa «Prepodavatel` goda 2019».* Collection of articles of the International scientific and methodological competition "Teacher of the Year 2019. – Petrozavodsk: International Center for Scientific Partnership "New Science", 2019. – P. 174-182. (in Russian)]
6. Стаценко А.Н., Самохина О.В. Дистанционное образование как новая форма обучения в медицинском вузе в условиях пандемии // «Оригинальные исследования» (ОРИС). – 2020. – №5. – С.28-32. [Statsenko A.N., Samokhina O.V. «*Original`ny`e issledovaniya» (ORIS).* «Original Research» (ORIS). – 2020. – N5. – P. 28-32. (in Russian)]
7. Танцура Т.А. Аспекты дистанционного обучения в современных условиях // Мир науки, культуры, образования. – 2020. – №2. – С.355-358. [Tantsura T.A. *Mir nauki, kul`tury`, obrazovaniya. The world of science, culture, education.* – 2020. – N2. – P. 355-358. (in Russian)]
8. Тихомиров В.П., Солдаткин В.И. Дистанционное обучение: к виртуальным средам знаний // Научно-практический журнал «Открытое образование». 25.06.22. URL:http://www.e-joe.ru/sod/99/2_99/st158.html [Tikhomirov V.P., Soldatkin V.I. *Nauchno-prakticheskij zhurnal «Otkry`toe obrazovanie».* Scientific and practical journal "Open Education". 25.06.22. URL:http://www.e-joe.ru/sod/99/2_99/st158.html (in Russian)]
9. Филатова Н. С. Место дистанционного обучения в образовательной системе вузов // Материалы Всероссийской научно-методической конференции с международным участием «Цифра в помощь учителю». – Чебоксары, 2020. – С. 68-73. [Filatova N.S. *Materialy` Vserossijskoj nauchno-metodicheskoy konferencii s mezhdunarodny`m uchastiem «Cifra v pomoshh` uchitelyu».* Materials of the All-Russian scientific and methodological conference with international participation «Digit to help the teacher». – Cheboksary, 2020. – P. 68-73. (in Russian)]
10. Яшина Л. И. Дистанционное обучение в вузе: содержание и технологии // Вестник Сургутского государственного педагогического университета. – 2019. – №1. – С. 142-147. [Yashina L.I. *Vestnik Surgutskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta.* Bulletin of Surgut State Pedagogical University. – 2019. – N1. – P. 142-147. (in Russian)]

Информация об авторах

Аболмасов Николай Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ortos-sgma@mail.ru

Ковалёва Ирина Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: irina.kovaleva.050977@gmail.com

Кополёва Елена Леонидовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры философии, биоэтики, истории медицины и социальных наук ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kopoleva.alenushka@gmail.com

Ковалёва Юлия Денисовна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: yulya.kovaleva.02@gmail.com

Адаева Ирина Алексеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: adaeva73@mail.ru

Дмитриева Елена Владимировна – старший преподаватель кафедры физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vernulas@mail.ru

Аболмасов Игорь Николаевич – ординатор первого года обучения кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ighor.abolmasov@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 001.89:615.1:378.66(470.41-25)-057.875

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.30 EDN: VTSVQW

ВИДЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ УЧЕБНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ И НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОРДИНАТОРОВ В ИНСТИТУТЕ ФАРМАЦИИ КАЗГМУ В 2019-2022 гг.

© Гарифуллина Г.Х., Муслимова Н.Н.

Казанский государственный медицинский университет, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

Резюме

Цель. Рассмотрение вопросов учебно-исследовательской (УИР) и научно-исследовательской работы (НИР) провизоров-ординаторов за последние 4 года.

Методика. Проведение эксперимента для подробного анализа видов, результатов УИР и НИР провизоров-организаторов в КазГМУ их мнений и предпочтений.

Результаты. Проведено социологическое исследование с ординаторами фармацевтического профиля, со 100 % охватом (32 ординатора за указанный период). Разработана анкета, включающая вопросы о предпочтительных видах самостоятельной работы, о предыдущем опыте научных исследований, о перспективах возможного использования опыта НИР в профессиональной деятельности, о видах научной деятельности, проводимой ординаторами в указанный период и удовлетворенности этим процессом. Показатели социологического исследования представлены в виде таблиц и диаграмм.

Заключение. В результате исследования было установлено, что 18,75% ординаторов предпочитают самостоятельную работу в виде домашней работы по написанию реферативных обзоров и презентаций; 37,5% имеют опыт НИР в студенческие годы и лишь 26% опыт выступлений с результатами НИР на конференциях; 62,5% предпочитают осуществлять УИР и НИР в группе; 68,75 видят положительным опыт НИР в профессиональной деятельности в будущем, 81,5% довольны научной деятельностью, 100% так или иначе представляли результаты своей исследовательской деятельности на разных уровнях, 100% уверены, что результаты этой деятельности зависят от личных качеств ординатора, 87,5% утверждают, что роль преподавателя является главным мотивационным фактором в этой деятельности.

Ключевые слова: Ординатор, профессиональная подготовка, внеаудиторная самостоятельная работа, учебно-исследовательская работа, научно-исследовательская работа

TYPES AND RESULTS OF EDUCATIONAL RESEARCH AND SCIENTIFIC RESEARCH ACTIVITIES OF RESIDENTS AT THE INSTITUTE OF PHARMACY OF KAZSMU IN 2019-2022

Garifullina G.X., Muslimova N.N.

Kazan State Medical University, 49, Butlerova Sr., 420012, Kazan, Russia

Abstract

Objective. Consideration of issues of educational and research, and scientific and research work of pharmacists-residents for the last 4 years.

Methodology. Conducting an experiment for a detailed analysis of the types, results of educational research and scientific research of pharmacists-organizers in KazSMU of their opinions and preferences.

Results. A sociological study was conducted with residents of the pharmaceutical profile, with 100% coverage (32 residents for the specified period). A questionnaire has been developed that includes questions about the preferred types of independent work, about previous research experience, about the prospects for possible use of research experience in professional activities, about the types of scientific activities carried out by residents during the specified period and satisfaction with this process. Indicators of sociological research are presented in the form of tables and diagrams.

Conclusion. As a result of the study, it was found that 18.75% of residents prefer independent work in the form of homework on writing abstract reviews and presentations; 37.5% had research experience in their

student years and only 26% have the experience of presenting research results at conferences; 62.5% prefer to carry out research in a group; 68.75 see the positive experience of research in professional activity in the future, 81.5% are satisfied with scientific activity, 100% somehow presented the results of their research activities at different levels, 100% are sure that the results of this activity depend on the personal qualities of the resident, 87.5% claim that the role of the teacher is the main motivational factor in this activity.

Keywords: resident, professional training, extracurricular independent work, educational and research work, research work

Введение

Система подготовки кадров высшей квалификации (ординатура) призвана обеспечивать получение образования вне зависимости от стационарной формы обучения (дистанционно, в сочетании с профессиональной трудовой деятельностью, при невозможности нахождения в стенах учебного заведения). Основопологающим принципом профессиональной подготовки провизоров в ординатуре определено практико-ориентированное обучение оказанию фармацевтической помощи [5]. Преимущественной формой обучения является работа в фармацевтических организациях под руководством преподавателя. Это, в свою очередь позволяет обеспечить непрерывность повышения профессионализма будущих провизоров [3]. Кроме того, образовательный процесс в ординатуре отличается методикой учебной работы и степенью самостоятельности обучаемых [9].

В соответствии с рекомендуемыми учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию примерными образовательными программами ординатуры по специальностям, самостоятельная работа ординатора должна составлять не менее 30% времени, предусмотренного для освоения основной образовательной программы ординатуры.

Самостоятельная работа ординаторов является одним из видов учебных занятий, целью которой является систематизация, закрепление и углубление полученных теоретических знаний и практических умений, поиск и приобретение новых знаний, в том числе с использованием компьютерных технологий и электронных образовательных ресурсов, а также выполнение учебных заданий, подготовка к предстоящим занятиям, зачетам и экзаменам. Самостоятельная работа является завершающим этапом учебной работы ординатора. В учебном процессе выделяют два вида самостоятельной работы - аудиторная и внеаудиторная.

Внеаудиторная самостоятельная работа не регламентируется расписанием занятий, организуется самим ординатором в силу его внутренних познавательных интересов и мотивов, в наиболее удобное, рациональное с его точки зрения время, контролируемая им самим в процессе и по результату деятельность на основе методического руководства преподавателя, но без его непосредственного участия [9].

Внеаудиторная самостоятельная работа подразумевает самостоятельную подготовку ординатора по специально разработанному преподавателем учебно-методическому материалу и может включать следующие виды: самостоятельное изучение отдельных тем и разделов учебной дисциплины в соответствии с тематическим планом занятий, отраженных в учебной программе; выполнение домашних заданий в форме, например, рефератов, конспектов, эссе и т.п.; подготовку отчета по производственной практике; подготовку к текущей, рубежной и итоговой формам оценки учебных достижений, к зачетам и экзаменам.

В аудиторной самостоятельной работе ординаторы решают ситуационные задачи с творческим подходом и моделируют новые ситуационные задачи на основе своего профессионального опыта.

Учебно-исследовательская работа в процессе оптимизации учебного процесса имеет своей задачей развитие самостоятельного мышления, умение находить достоверную информацию, составлять прогнозы, принимать продуманные, а иногда, и нестандартные решения [2].

Методика проведения учебно-исследовательской работы опирается на традиции учебных исследований в данном вузе, на опыт преподавателей. Учебно-исследовательская работа (УИР) имеет своей целью освоение научных способов познания действительности. УИР может рассматриваться и как технология мотивирования обучаемых [4].

Задачами УИР становятся: 1) Определить понятия, сущности и видов УИР; 2) Рассмотреть формы организации УИР; 3) Проанализировать опыт организации УИР в данной области знаний в данном вузе.

Используются активные методы обучения и личное участие каждого обучающегося. Творческая направленность УИР способствует развитию интеллекта, активности, без которых нельзя сформировать прочных знаний, гибких умений и глубоких убеждений. Задача педагогов в образовательном процессе – создавать условия для этого: уметь выбирать нужный уровень проведения учебного исследования в зависимости от направленности мышления обучаемого; уметь сочетать индивидуальные и коллективные формы проведения исследований; уметь формировать проблемные ситуации в зависимости от уровня учебного исследования. Мотивом УИР может быть интерес, внутреннее противоречие, вызывающее потребность, стремления обучаемых к исследованию.

Признаки УИР: постановка проблемы и цели исследования; самостоятельное выполнение поисковой работы; направленность на получение новых знаний; направленность на реализацию развивающих целей.

УИР – это вид познавательной деятельности, который способствует формированию таких умений, как: добывать новые знания по предмету используя различные приемы и способы действия; самостоятельно организовывать поиск; достигать поставленных целей; формировать мыслительные операции: аналогии, классификация и обобщение и т.д. Развивающие цели обучения обладают большим потенциалом для развития умственных способностей; формируют активность и целенаправленность мышления; развивают гибкость мышления; формируют культуру и логику мышления [4]. Однако, научно-исследовательская деятельность ординаторов, как форма внеаудиторной самостоятельной работы, в настоящее время приобретает все большую актуальность и превращается в один из основных компонентов их профессиональной подготовки. Включает в себя: выполнение НИР и представление ее результатов в виде научных статей и тезисов докладов и др.; работу в научных обществах, кружках, с представлением результатов на научных конференциях молодых ученых и т.д.

Если ординатор самостоятельно извлекает знания в процессе обучения, а не получает их в готовом виде от преподавателя, то он будет стремиться таким же образом действовать и в своей будущей профессиональной деятельности [7]. На наш взгляд, привлечение ординаторов к научно-исследовательской деятельности служит формированию профессиональных и творческих качеств современных специалистов, способных обоснованно и эффективно решать возникающие теоретические и прикладные проблемы фармацевтической отрасли [6].

Необходимым фактором, позволяющим вызвать интерес ординаторов к изучению материала и развивать их аналитическое и творческое мышление, является участие их в научно-практических конференциях и семинарах различного уровня, а также различных конкурсах научно-исследовательских и прикладных работ [8]. Для активизации НИР ординаторов необходимо увеличение практической значимости их работ, предоставление возможности публикации результатов исследований в научных журналах и сборниках научных трудов. Внеаудиторная самостоятельная работа в форме научно-исследовательской деятельности – новый уровень в формировании профессионально-творческого мышления.

Методика

Постановка исследовательской задачи. На первом этапе мы анализировали подходы к вопросам самостоятельной работы обучаемых, научно-исследовательской и учебно-исследовательской работе, рассмотренные в литературе, опыт вузов по работе с ординаторами, опыт аптечных организаций, где ординаторы осуществляют свою практическую деятельность. Этот этап был начат предварительно, а также охватил исследуемый период 2019-2022 гг. Здесь были применены эмпирические и теоретические методы исследования и анализ.

Далее была разработана анкета для провизоров-организаторов, которые в начальной части содержали вопросы по выявлению личности ординатора.

Анкета включала вопросы о предпочтительных видах самостоятельной работы, о предыдущем опыте научных исследований, о перспективах возможного использования опыта НИР в

профессиональной деятельности, о видах научной деятельности, проводимой ординаторами в указанный период и удовлетворенности этим процессом.

С целью решения поставленных задач были применены следующие методы исследования: методы эмпирические: анкетирование и интервьюирование, наблюдение, рейтинг, социометрия, изучение практической деятельности молодых специалистов, метод экспертных оценок; методы теоретические: изучение и анализ научно-методической литературы и нормативной документации, философской, психолого-педагогической литературы; методы экспериментальные, результаты которых были обработаны на ПЭВМ с использованием Microsoft Excel 2016. Statistica for Windows 98 (2015), Microsoft Word 2016.

Базами исследования являлись: Институт фармации КазГМУ, ГУП «Таттехмедфарм» и сеть государственных аптек, и ряд аптек разных форм собственности.

Результаты исследования

На сегодняшний день в ФГБОУ ВО Казанский ГМУ на базе Института фармации реализуются три программы фармацевтического профиля: «Фармацевтическая технология», «Управление и экономика фармации», «Фармацевтическая химия и фармакогнозия». Основные образовательные программы высшего профессионального образования всех специальностей фармацевтического профиля, разработанные и реализуемые в ФГБОУ ВО Казанский ГМУ, предусматривают исследовательскую работу ординатора как обязательный вид учебной деятельности, направленный на формирование компетенций в сфере научно-исследовательской деятельности.

Организация НИР ординаторов фармацевтического профиля в Институте фармации ФГБОУ ВО Казанского ГМУ включает в себя следующие этапы: разработку и выдачу заданий для НИР, организацию консультаций по выполнению заданий, контроль выполнения и оценка результатов НИР. Тематика НИР связана с вопросами организации лекарственного обеспечения населения и фармацевтической разработкой лекарственных средств.

Для повышения эффективности формирования и развития познавательной активности и самостоятельности, как профессионально-личностных качеств будущего специалиста, необходимо систематическое проведение мониторинга, направленного на выявление продуктивных подходов к организации и обеспечению внеаудиторной самостоятельной работы ординаторов фармацевтического профиля.

С целью установления отношения к исследовательской деятельности, как одной из форм внеаудиторной самостоятельной работы (ВСР) было проведено анкетирование ординаторов Института фармации КГМУ трех специальностей «Фармацевтическая химия и фармакогнозия», «Фармацевтическая технология» и «Управление и экономика фармации». Была разработана анкета, содержащая 14 вопросов открытого типа. Анкетирование проходило в период 2019-2022 гг. методом сплошной выборки. В опросе приняли участие 32 ординатора.

В ходе опроса ординаторы выбрали разные формы ВСР, что свидетельствует о невозможности процесса обучения без учета индивидуально-личностных особенностей ординатора и способов обучения. Как видно из рисунка 1, для 18,75% ординаторов предпочтительной формой ВСР является выполнение домашних заданий в форме реферативных обзоров, презентаций и т.д. Остальные ординаторы для самореализации личностных и творческих способностей выбрали выполнение НИР в различных формах (рис. 1).

Институт фармации ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» имеет хорошо оснащенную материально-техническую базу, что позволяет ординаторам организовывать и осуществлять научную деятельность с учетом научных интересов и личностных характеристик. В научной библиотеке ординаторы проводят анализ литературы, патентный поиск, принимают участие в проведении лабораторных исследований и набирают научный материал.

После изучения научной темы ординаторы обсуждают ее на заседаниях кружка, проводимых в Институте фармации, а также конференциях различного уровня.



Рис. 1. Выбор ординаторами форм ВСП

Необходимо отметить высокую публикационную активность ординаторов. Так за период 2019-2022 гг. было опубликовано 6 статей в различных изданиях, 12 тезисов докладов, 3 статьи в сборниках работ. Все это систематизировано в табл. 1.

На собственный взгляд, для повышения результативности работы с ординаторами необходимо информировать их о перспективах профессиональной карьеры и научной деятельности, дальнейшей профессиональной самореализации, предоставляя возможность продолжать обучение по программам подготовки кадров в аспирантуре и магистратуре.

Таблица 1. Виды научно-исследовательской работы, выполненные ординаторами фармацевтического профиля за период 2019-2022 гг.

Виды научно-исследовательской работы	Количество работ
Подготовка по результатам НИР заявки на получение патента	1
Подготовка по результатам НИР монографии	1
Выступления с устным докладом на международной, российской, региональной конференции	3
Выступления с постерным докладом на международной, российской, региональной конференции	1
Публикация статьи в журналах списка ВАК	5
Публикация статьи в Scopus, Web of Science	1
Публикация тезисов докладов	12
Публикация статьи в сборниках работ	3
Участие в работе научного кружка, с представлением результатов на научной работы	18
Участие в проведении лабораторных и инструментальных методов исследования в рамках НИР	3

Научно-исследовательской работой в студенческие годы занимались 37,5% ординаторов. Что свидетельствует о низком уровне готовности ординаторов к научно-исследовательской деятельности. Опыт выступления с результатами своей научно-исследовательской деятельности на научно-практических конференциях имеют лишь 26% ординаторов. Таким образом, перед преподавателями встает задача повышение интереса к научно-исследовательской деятельности.

Большинство ординаторов (87,5%) согласны с утверждением, что роль преподавателя является главным мотивационным фактором в проведение научно-исследовательской работы. Несомненно, особую роль в формировании готовности ординатора к НИР играет профессиональная и научная деятельность преподавателя. Деятельность преподавателя включает в себя создание возможности для реализации научных исследований (постановка, помощь в выборе и решении последовательных задач); проведение индивидуальных консультаций; анализ промежуточных результатов НИР.

Совместная НИР преподавателя и ординатора является важным моментом образовательного процесса в вузе и направлена на углубление теоретических знаний, совершенствование навыков в конкретной области деятельности и подготовку эрудированного специалиста, владеющего большим запасом информации, способного квалифицированно решать профессиональные задачи.

В зависимости от цели, объема, уровня сложности, предпочтений ординатора исследовательская работа может осуществляться индивидуально или группой. При выдаче заданий используется дифференцированный подход, связано это, прежде всего, с уровнем умений ординатора, его желанием и склонностью к научным исследованиям. Различают внешнюю, внутреннюю и системно-целевую дифференциацию.

Под внешней дифференциацией понимают деление на учебные группы по возможному ряду признаков (например, по исходному уровню знаний, по профилю обучения и т.п.). Внутри уже сформированных групп осуществляется внутренняя дифференциация. Она является временной и тесно связана с поставленной задачей, которая сложилась или специально задана в педагогическом процессе или НИР. Совокупностью этих двух видов дифференциации является системно-целевая. Она базируется на цели, задачах, методах и формах обучения, разновидности и уровне мотивации, и качествах самой личности обучаемого [3].

Перед выполнением ординаторами НИР преподаватель объясняет цель задания, его содержание, указывает сроки выполнения и объем работы, знакомит с основными требованиями к результатам работы и критериями оценки. Контроль выполнения и результата НИР осуществляется в формах выступления на конференции, заседании научного кружка, а также публикации результатов исследований в научных журналах. При оценивании результатов НИР критериями являются: уровень освоения ординаторами учебного материала, умения использовать теоретические знания при выполнении исследовательской работы, обоснованность и четкость изложения результатов исследования.

Педагог всегда должен исходить из потребностей обучаемых, уметь оценивать эффективность своей деятельности, в соответствии с учебным планом и рабочими программами разрабатывать учебно-методические и научно-методические материалы к занятиям и НИР. Для ведения и руководства НИР в работе с ординаторами преподаватель сам должен обладать профессиональным мастерством, иметь глубокие профессиональные и научные знания, умения и навыки, уметь грамотно консультировать, а если нужно, консультироваться у специалистов, быть коммуникабельным и проявлять педагогический, научный и ораторский талант.

Существует несколько подходов к профессиональной деятельности и качествам преподавателя: 1) классический – передача знаний, умений и навыков; 2) творческий – стимулирование творческой активности, познавательной и научно-исследовательской деятельности; 3) жестко-управленческий подход – работа на результат, гарантирующий высокий уровень обучения; 4) развивающий – создание педагогического поля для наилучшего раскрытия личности обучаемого.

В составе инвариативной и вариативной деятельности преподавателя выделяют три стороны личности (действенно-волевою, эмоциональную, интеллектуальную). Преподавателю отводится сразу несколько ролей: 1) роль руководителя, который формирует отношение обучаемых к образованию и НИР, мотивирует, координирует их действия и контролирует результаты; 2) информационная роль, основанная на сборе информации во внешней и внутренней среде, представлении ее в виде установок и политики подготовки кадров; 3) роль принятия управленческих решений, которые дают вектор направления технологий обучения, распределения временных, технических и других ресурсов, предполагают текущие корректировки и контроль; 4) согласующая роль для поддержания баланса интересов обучаемых, вуза, отрасли и т.п.

Из этого вытекают психолого-педагогические компоненты в работе преподавателя: 1) гностический – умение изучать содержание материала, воздействовать на людей, учитывать все особенности личности обучаемого и процесса обучения, осознавать свое место в этом процессе; 2) проектировочный – умение формировать цели и задачи обучения и НИР, планировать образовательную и профессиональную деятельность; 3) конструктивный – умение отбирать и компоновать информацию, проектировать образовательную, научную и самостоятельную профессиональную деятельность; 4) организаторский – умение решать задачи на всех уровнях и стадиях образовательного, научного процесса и собственной деятельности; 5) коммуникативный – умение связывать деятельность с государственными заданиями вышестоящими организациями и организациями профессиональной деятельности обучаемых, как и с интересами самих обучаемых

в образовании и НИР [1]. Мы преподаватели, всегда учитываем пожелания, предпочтения и качества обучаемых.

В результате анализа анкет ординаторов нами установлено, что более половины (62,5%) ординаторов предпочитают осуществлять исследовательскую деятельность в группе, остальные (37,5%) – индивидуально. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости учитывать личностные характеристики при планировании научной деятельности ординаторов. 68,75% ординаторов считают, что опыт научно-исследовательской работы пригодится им в профессиональной деятельности. Это можно рассматривать как мотивационный фактор для занятия НИР ординатора (рис. 2).

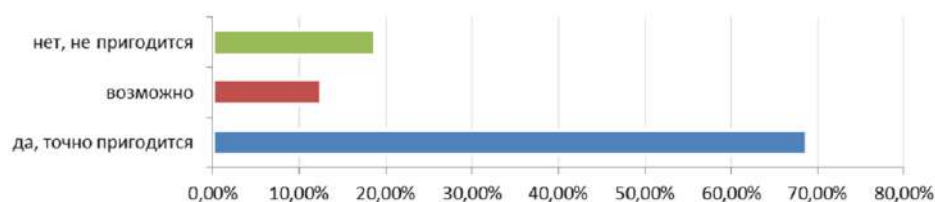


Рис. 2. Использование опыта научно-исследовательской работы в основной деятельности

При оценке удовлетворенности организацией внеаудиторной самостоятельной работы в форме НИР было установлено, что 26 ординаторов (81,25%) довольны научной деятельностью. Однако наличие ординаторов, которые только частично удовлетворены (12,5%) и не удовлетворены (6,25%) организацией внеаудиторной самостоятельной работой в форме НИР свидетельствует о необходимости проведения дальнейшего факторного анализа [10] (рис. 3).

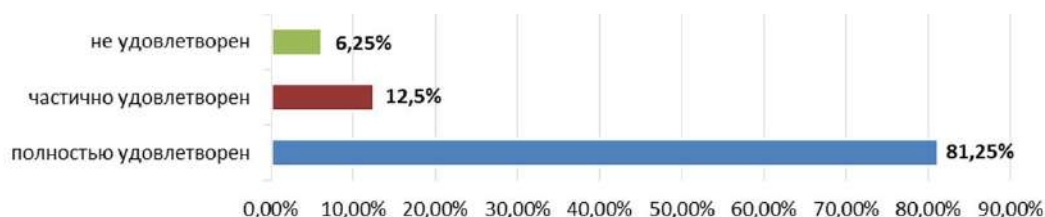


Рис. 3. Удовлетворенность организацией НИР в период обучения

Все ординаторы (100%) считают, что саморазвитие и самообразование в рамках самостоятельной работы в полной мере зависит от личных особенностей и жизненных установок ординатора, и, безусловно, способствует карьерному росту.

Обсуждение результатов исследования

Результаты исследований были обсуждены на вышеуказанных базах исследования: Институт фармации КазГМУ, ГУП «Таттехмедфарм» и сеть государственных аптек и ряд аптек разных форм собственности. Обсуждали результаты и на заседаниях научных кружков Института фармации, делались доклады на научно-практических конференциях. В результате обсуждения ординаторы 1-го и 2-го года обучения проявили дальнейший интерес к УИР НИР и желание выступать на конференциях, на местах работы, на заседаниях кружков. Профессорско-преподавательский состав считает необходимым продолжить совместные исследования с ординаторами. Принимать решение – расширить перечень учебно-исследовательских и научно-исследовательских работ в актуальных направлениях развития фармации и фармацевтического рынка.

Руководители ГУП «Таттехмедфарм» и заведующие аптеками, в местах практики ординаторов, выразили глубокое удовлетворение тем, что ординаторы занимаются научными исследованиями.

Они отмечают, что это благотворно влияет на общий уровень ординаторов, как специалистов, профессионалов, будущих руководителей, для развития их личных качеств.

Более того, они предлагают разработать совместный перечень научных исследований ординаторов, для пользы практической фармации. Поэтапно результаты публиковались в журналах «Медицина и психология» в 2019-2022 гг. и в журнале «Вестник педагогических наук» в 2022 г.

Заключение

Изменение социально-экономических условий в российском обществе обусловило значительное повышение требований к уровню и качеству подготовки кадров высшей квалификации. Современный специалист фармацевтической отрасли должен обладать такими качествами, как целеустремленность, деловитость, предприимчивость, инициативность, самостоятельность, то есть быть конкурентоспособным. Вследствие этого в системе последиplomного образования стоит задача не просто обучить ординаторов тем или иным наукам, а научить их учиться и пополнять свои знания на протяжении всей жизни. Достигнуть этих целей можно в ходе внеаудиторной самостоятельной работы в форме учебно-исследовательской и научно-исследовательской работы. Виды заданий для научной работы, их содержание и характер могут иметь вариативный и дифференцированный характер, учитывать специфику изучаемой учебной дисциплины, а также индивидуальные особенности ординатора.

Мы ставим своей задачей – повысить интерес ординаторов к УИР и к НИР, чаще публиковать статьи совместно с ординаторами в журналах и тезисы докладов в сборниках. Мы обучаем ординаторов навыкам выступления на конференциях, заседаниях научных кружков. Мы постоянно работаем с базами практической деятельности ординаторов для того, чтобы ординаторы полнее и ярче могли применять результаты своей исследовательской работы в профессиональной деятельности.

Литература (references)

1. Гетман Н.А., Котенко Е.Н., Лалов Ю.В. Организационно-методическое и психолого-педагогическое сопровождение ординаторов в информационно-образовательной среде вуза // Современное образование. – 2018. № 4. – С. 45-52. [Hetman N.A., Kotenko E.N., Lalov Yu.V. Modern education. – 2018. N4. – P. 45-52. (in Russian)]
2. Морозова Л.Л. Кадры современной аптеки. Практическое руководство. Санкт-Петербург: «АКТИВ». – 2008. – 245 с. [Morozova L.L. Personnel of a modern pharmacy. Practical guide. Saint Petersburg: "ASSET". - 2008. – 245 p. (in Russian)]
3. Муслимова Н.Н., Грибова Я.В., Гарифуллина Г.Х. Анализ эффективности профессиональной подготовки провизоров-организаторов в последиplomном образовании // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. № 2. – С. 208-216. [Muslimova N.N., Gribova Ya.V., Garifullina G.H. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2020. N. 2. – P. 208-216. (in Russian)]
4. Обухов А.С. Учебно-исследовательская деятельность как способ формирования мировоззрения // Народное образование. – 2014. – №10. – 33 с. [Obukhov A.S. Public education. – 2014. N10. – 33 p. (in Russian)]
5. Погребняк А.В., Верниковский В.В., Погребняк Л.В., Дайронас Ж.В. Изменение профессиональных компетенций в образовательных стандартах специальности 33.05.01. Фармация // Образовательный вестник. «Сознание». – 2018. - №1. – С. 106-108. [5. Pogrebynak A.V., Vernikovskiy V.V., Pogrebynak L.V., Dayronas Zh.V. Educational Bulletin. "Consciousness". – 2018. - N1. – P. 106-108. (in Russian)]
6. Справочник руководителя аптеки. Справочное издание / В.А.Суханина. – М.: Литтера. – 2016. – 617 с. [Directory of the pharmacy manager. Reference edition / V.A.Sukhinina. – M.: Littera. – 2016. – 617 p. (in Russian)]
7. Тараканов В.А., Надгериев В.М., Стрюковский А.Е. и др. Организация научно-исследовательской работы ординаторов на кафедре хирургических болезней детского возраста // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – №4-1. – С. 259-261. [Tarakanov V.A., Nadgeriev

- V.M., Stryukovsky A.E. i dr.. Organization of research work of residents at the Department of Surgical diseases of childhood // International Journal of Applied and Fundamental Research. – 2017. – N4-1. – P. 259-261 (in Russian)]
8. Уфимцева М.А., Бочкарев Ю.М., Гурковская Е.П., Шубина А.С. Научно-исследовательская деятельность ординаторов как компонент творческого потенциала личности обучающегося // Вестник Уральского государственного медицинского университета. – 2016. – №4. – С. 109-110. [Ufimtseva M.A., Bochkarev Yu.M., Gurkovskaya E.P., Shubina A.S. Bulletin of the Ural State Medical University. – 2016. – N4. – P. 109-110. (in Russian)]
 9. Якушкина Л.П. Технология организации внеаудиторной самостоятельной работы студентов в вузе: автореф... дис. кан. пед. наук. – Белгород: 2007. – 25 с. [Yakushkina L.P. Technology of organization of extracurricular independent work of students at the university: abstract ... dissertation of the Candidate of Pedagogical Sciences. – Belgorod: 2007. – 25 p. (in Russian)]
 10. Segni Kejela, Abraham Genetu Tiruneh. Determinants of satisfaction and self-perceived proficiency of trainees in surgical residency programs at a single institution. BMC Med Education 22, 473 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12909-022-03521-5>

Информация об авторах

Гарифуллина Гюзель Хисамовна – кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: 2367492@mail.ru

Муслимова Наталья Николаевна – кандидат педагогических наук, доцент, доцент Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: 2367492@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

РАЗНОЕ

УДК 613.32:543.31

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.31 EDN: WBSRHP

ВЛИЯНИЕ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ НА ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ

© Маркова Е.О., Корякина Ю.П., Фаращук Н.Ф., Киган М.А.

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

Резюме

Цель. Провести анализ результатов современных исследований, посвященных изучению влияния химических веществ питьевой воды на здоровье населения.

Методика. Сбор, систематизация и анализ теоретических, экспериментальных и клинических данных современных научных исследований отечественных и зарубежных ученых о влиянии химических веществ питьевой воды на здоровье населения, представленных в ведущих научных изданиях за последние 15 лет.

Результаты. В статье показано влияние химических веществ неорганической и органической природы на здоровье населения. Отмечено влияние продуктов трансформации, образующихся при хлорировании, кетонов и альдегидов - при озонировании. В статье уделяется внимание проблеме физиологической полноценности питьевой воды, отражена взаимосвязь между имеющимися в питьевой воде ионами и соотношением структурных фракций воды, влияющих на ее качество.

Заключение. В результате проведенного анализа научных работ по изучению влияния химического состава питьевой воды на здоровье населения за последние 15 лет, представлены обобщенные данные о влиянии содержания органических и неорганических веществ в питьевой воде на ее качество и развитие тех или иных заболеваний населения. Представлены причинно-следственные связи между химическим составом питьевой воды и различными заболеваниями населения разных возрастных групп. Проведенный анализ данных свидетельствует о ряде методических и организационных проблем, касающихся обеспечения населения доброкачественной по химическому составу питьевой водой: проблемы мониторинга новых или ранее неопределяемых веществ, проблемы безопасности водоподготовки, позволяющей избежать появления опасных продуктов трансформации, проблемы подачи населению не только очищенной питьевой воды, но и что более ценно физиологически полноценной питьевой воды по химическому и фракционному составу.

Ключевые слова: химические вещества, качество питьевой воды, здоровье населения

INFLUENCE OF DRINKING WATER CHEMICAL SUBSTANCES ON PUBLIC HEALTH

Markova E.O., Koriakina Yu.P., Farashchuk N.F., Kigan M.A.

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

Abstract

Objective. To analyze the results of modern research on the influence of chemical substances in drinking water on public health.

Methods. Collection, systematization and analysis of theoretical, experimental and clinical data of modern scientific research of domestic and foreign scientists on the effect of chemical substances in drinking water on public health, presented in leading scientific publications over the past 15 years.

Results. The article shows the effect of inorganic and organic chemical substances on public health. The influence of transformation products formed during chlorination, ketones and aldehydes - during ozonation is noted. The article pays attention to the problem of the physiological usefulness of drinking water, reflects the relationship between the ions present in drinking water and the ratio of structural fractions of water that affect its quality.

Conclusions. As a result of the analysis of scientific works on the influence of the chemical composition of drinking water on public health over the past 15 years, generalized data on the effect of the organic and inorganic substances amount in drinking water on water quality and the development of certain diseases of the population are presented. The analysis of the data indicates a number of methodological and organizational problems related to providing the population with safe drinking water in terms of chemical composition: the problems of monitoring new or previously undetectable substances, the problems of water treatment safety, which allows to avoid the appearance of dangerous transformation products, the problems of supplying the population not only with purified drinking water, but also with water, which physiologically completes in chemical and fractional composition.

Keywords: chemical substances, quality of drinking water, public health

Введение

Питьевая вода является одним из важнейших, постоянно действующих факторов среды обитания, определяющих состояние здоровья, качество и продолжительность жизни человека. Проведенные многочисленные исследования отечественных и зарубежных авторов указывают на взаимосвязь между составом питьевых вод и состоянием здоровья человека [5, 20, 45]. Группа американских ученых пришла к выводу, что более 100 тысяч онкологических заболеваний может быть связана с качеством водопроводной воды [21]. В результате исследования, проведенного в США, было установлено, что питьевая вода может содержать до 22 химических веществ, являющихся канцерогенами [25]. Проблемы с качеством питьевой воды имеют место во многих странах мира [41, 44, 47]. В большинстве регионов России и странах СНГ качество воды из источников водоснабжения и в водопроводных сетях по санитарно-химическим и санитарно-биологическим показателям является неудовлетворительным [5]. В целом от болезней, связанных с водой, страдает более 2 млрд. человек [13, 49]. Особенно опасная обстановка складывается в сельских районах, где только треть жителей имеет доступ к безопасным системам водоснабжения. Обеспечение населения качественной питьевой водой является актуальной гигиенической и социальной проблемой [27]. В целом по Российской Федерации неудовлетворительное качество питьевой воды формирует около 11,0 тыс. дополнительных случаев смертей и 2 900 тыс. заболеваний всего населения [27].

Цель исследования – провести анализ результатов современных исследований, посвященных изучению влияния химических веществ питьевой воды на здоровье населения.

Влияние химических веществ в питьевой воде на здоровье населения

Микроэлементный состав питьевой воды формируют природные зонально-региональные условия [20]. Характерным элементом природных вод зоны избыточного увлажнения является железо. На территории этой природной зоны расположены города Центральной части России, Сибири и Дальнего Востока. Ионы железа могут попадать в питьевую воду и при вторичном загрязнении – при прохождении питьевой воды по распределительной сети. При этом может повышаться мутность и цветность воды, появляться железистый привкус [15]. Через 8-12 лет эксплуатации на внутренней поверхности стальных труб возникают значительные изменения из-за коррозионной активности воды, органических и химических отложений, содержащих соли кальция, железа, тяжелых металлов, бактерий [15]. Концентрация железа может достигать значительных цифр – до 10-15 мг/л. [27]. Загрязнению воды ионами железа способствуют распространение железобактерий в трубопроводе, а также нарушения гидравлического режима работы [38]. Известно, что при резких изменениях давления, и соответственно скоростей течения воды, ухудшается качество воды по органолептическим показателям [31]. Несмотря на то, что железо является биогенным элементом и входит в состав гемоглобина, дыхательных ферментов цитохромов, избыточные количества соединений железа приводят к сухости и зуду кожных покровов, патологическим изменениям слизистых оболочек, развитию болезней крови, кожи и подкожной клетчатки, костно-мышечной системы, органов пищеварения, мочеполовой системы, цереброваскулярных и аллергических заболеваний, сидерозу (более 37,8 мг/л). Повышенный уровень железа усиливает пролиферацию опухолевых клеток. Избыточное накопление железа может привести к усилению окислительного стресса, что в настоящее время рассматривается в качестве одного из звеньев таких патологических процессов как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона [8, 9, 48].

Установлено, что риск воспалительных заболеваний кишечника, в т.ч. неспецифического язвенного колита и болезни Крона, так же может быть связан с высоким содержанием в питьевой воде железа, которое катализирует окислительный стресс, вызывает воспаление, увеличивает скорость клеточных мутаций и вероятность иммунных реакций у генетически предрасположенных лиц [14].

Питьевая вода является важнейшим биодоступным источником поступления в организм кальция, т.к. в ней растворенные соли кальция находятся в ионизированной форме, которая хорошо усваивается [55]. Недостаточное потребление кальция приводит к стимуляции процессов деминерализации костной ткани, постепенному нарушению обменных процессов, развитию алиментарного рахита, кариеса, остеопороза [11, 54]. Выявлена взаимосвязь между пониженным содержанием кальция в организме и возникновении нервно-психических расстройств, болезни Альцгеймера и снижении когнитивных функций [46, 51]. Среди населения, употребляющего высокоминерализованную сульфатно-кальциевую воду, чаще встречаются заболевания органов пищеварения [14].

Другим биогенным элементом, обеспечивающим жесткость питьевой воды, является магний. Результаты эпидемиологических исследований последних лет, свидетельствуют, что магний, так же, играет роль в секреции инсулина [50]. Недостаточное содержание магния в организме может вызвать широкий спектр хронических и воспалительных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, бронхиальная астма, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), снижение умственной работоспособности, резистентность к инсулину, гипертония, сердечно-сосудистые заболевания, болезненные мышечные спазмы, остеопороз и мигрень [38, 44]. Недостаточный баланс магния связан с различными нарушениями, такими как деформации скелета, сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром [50]. Известно, что магний водного происхождения обладает максимально возможной биодоступностью, поскольку содержится в природной воде в формах, улучшающих внутриклеточное всасывание, а также не взаимодействуют с веществами, препятствующими его адсорбции [52]. Длительное проживание на территориях с выраженным дисбалансом кальция и магния в питьевой воде является одним из патогенетических факторов риска камнеобразования в органах мочевого выделения [17]. Дисбаланс кальция и магния можно рассматривать так же в качестве потенциальных факторов риска возникновения у населения заболеваний кожи и органов пищеварения [14].

Одним из неотъемлемых компонентов, которые присутствуют в том или ином количестве, во всех природных водах являются соединения кремния. Насыщение вод кремнием происходит благодаря естественным процессам выветривания кремнийсодержащих минералов, а также со сточными и атмосферными водами и в результате отмирания аккумулирующих кремний растений. Кремний играет важную роль в снижении накопления металлов при болезни Альцгеймера, здоровье иммунной системы и снижении риска атеросклероза [24]. Вместе с тем выявлено неблагоприятное воздействие кремния питьевой воды на мочевыделительную и нервную системы, на антиоксидантную активность, функцию желудочно-кишечного тракта и модуляцию кишечной микробиоты [56]. Выявлена взаимосвязь между повышенным содержанием кремния в питьевой воде в сочетании с резким дисбалансом в ней макро- и микроэлементов и возникновением нарушений липидного обмена, атеросклероза, артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, сахарного диабета, уролитиаза, дисбиозов кишечника, атопического дерматита [26].

В проведенном во Франции исследовании по оценке влияния бора на состояние здоровья населения отмечается благотворное влияние данного элемента в концентрации менее 1 мг/л [14]. Однако в больших концентрациях бор является иммунотоксичным элементом, провоцирует раздражение пищеварительного тракта, борную интоксикацию, поражающую печень, почки, центральную нервную систему, а также вызывает нарушения функций сердечно-сосудистой и нервной систем организма [35].

Марганец является одним из приоритетных загрязнителей питьевой воды. Его происхождение большей частью природное, хотя он может образовываться в водопроводных трубах в результате жизнедеятельности водной микрофлоры. В литературе описаны примеры влияния марганца на показатели клеточного иммунитета и неспецифической резистентности организма, что характеризуется изменением уровня лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, эозинофильно-лимфоцитарного индекса [19]. Основной негативный эффект при избыточном поступлении марганца с питьевой водой проявляется в поражении ЦНС, что позволяет отнести его к числу нейротропных металлоэлементов [19]. Имеются данные о том, что хроническое поступление

марганца с питьевой водой оказывает нейротоксическое действие и вызывает интеллектуальные нарушения у детей, избыток данного элемента является также причиной повышенного риска смертности в течение первого года жизни [14].

Длительное поступление стронция в организм человека приводит к функциональным изменениям в печени, морфологическим изменениям в тканях и органах, костной системе и в организме человека в целом [4]. Избыточное поступление алюминия, меди, цинка и железа играет определенную роль в процессе старения, в частности, возникновения болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваний. В результате 15-летнего наблюдения во Франции установлено, что снижение когнитивных функций и риск развития деменции выше в случае высокого поступления алюминия с питьевой водой. Эпидемиологические исследования, проведенные в Китае и США, показали, что повышенное содержание шестивалентного хрома в питьевой воде приводит к увеличению риска заболевания раком желудка [14].

Наличие в воде NH_4^+ , NO_2^- , NO_3^- , Cl^- , SO_4^{2-} , PO_4^{3-} может не только отражать минеральный состав почвы, но и указывать на биогенное загрязнение. Известно, что белковые соединения подвергаясь окислению, последовательно превращаются в соли аммония, нитраты и нитриты. В связи с этим, эти азотсодержащие вещества присутствуют в питьевых источниках [13]. Вода, обогащенная такими компонентами, вызывает возникновение различных заболеваний как у взрослого населения, так и детей («blue baby syndrome»). Нитраты могут превращаться в нитриты, а последние, соединяясь с аминами и амидами пищи, дают нитрозамины, обладающие канцерогенными свойствами [40]. Кроме того, нитраты и нитриты приводят к снижению резистентности организма к действию канцерогенов, мутагенов и других факторов. Установлена корреляционная зависимость между концентрацией нитратов в питьевой воде и болезнями крови и кроветворных органов, новообразованиями, болезнями органов пищеварения, врожденными аномалиями среди детей до 14 лет. Существует связь между содержанием нитратов в питьевой воде и аномалиями развития центральной нервной системы у новорожденных, а также высоким риском смерти детей от опухолей мозга. Повышенное содержание нитратов является фактором риска для развития дисфункции щитовидной железы [14].

Потребление воды с повышенным содержанием мышьяка увеличивает риск развития ИБС [27]. При содержании мышьяка в концентрации выше 100 мкг/л возникают характерные изменения кожи туловища и конечностей, узловой кератоз на ладонях и подошвах стоп [14]. При этом наибольшие проблемы с качеством воды, содержащей высокие концентрации мышьяка, наблюдаются в небольших поселениях. Однако следует отметить, что исследованы были только общественные водопроводы и не касалось 13,5 млн. граждан, получающих воду из индивидуальных частных скважин. Наиболее опасными органическими загрязнителями питьевой воды являются: фенолы, формальдегид и ряд других веществ, попадающих в основном из сточных вод [13]. Значительное влияние оказывают пестициды, высокий уровень которых способствует устойчивости тканей к инсулину и приводит к сахарному диабету 2-го типа, может приводить к возникновению лимфомы, лейкемии, рака многих органов: мозга, молочной железы, простаты, щитовидной железы, печени, лёгких, толстого кишечника [3].

Многие высокотемпературные процессы, в которых принимают участие органические и неорганические соединения, в состав которых входят один или несколько атомов хлора (включая молекулярный хлор), могут давать в качестве побочных продуктов примеси диоксинов и фуранов, попадающих с выбросами или сбросами с промышленных предприятий в объекты окружающей среды. Что же касается питьевой воды, то в работах В.С. Петросяна показано, что в отличие от других хлорорганических экотоксикантов (моно- и полихлорзамещённых алканов, алкенов и бензолов, легко образующихся при хлорировании природной воды на станциях подготовки питьевой воды в результате взаимодействия молекулярного хлора с растворенным в природной воде гумусовым веществом), образование при этом диоксинов и фуранов в заметных количествах маловероятно [22].

Одним из факторов риска здоровью населения является присутствие в питьевой воде галогенсодержащих соединений, причиной появления которых является хлорирование питьевой воды, которое с начала XX века является одним из основным эффективным способом ее обеззараживания. При хлорировании на водопроводных станциях образуются хлорированные углеводороды, такие как тригалометаны (ТГМ): хлороформ, дихлорбромметан, дибромхлорметан и бромформ и др. Они образуются под действием хлора из предшественников, которыми являются многие вещества природного растительного происхождения, присутствующие в воде в естественных условиях и обуславливающие ее цветность (гуминовые и фульвокислоты, танины,

хиноны, дубильная, карбоксильная, лимонная и аминокислоты, экстрацеллюлярные продукты жизнедеятельности различных водорослей, в том числе сине-зеленых и др.). ТГМ – это большая группа веществ, нередко высокотоксичных, кумулятивных, обладающих полиморфизмом биологического действия и способностью вызывать отдаленные эффекты, включая канцерогенез и нарушение репродуктивной функции [14].

Интегральным показателем загрязнения хлорорганическими соединениями является цветность питьевой воды. Между онкологической смертностью и цветностью питьевой воды установлена прямая положительная корреляция с высоким коэффициентом. У жительниц городов, употребляющих хлорированную воду с высокой остаточной цветностью 45-190 градусов, установлено наибольшее число нарушений течения беременности, родов и патологии. Тригалометаны также могут повлиять на развитие плода у генетически предрасположенных новорожденных [14]. Повышенное и высокое содержание в питьевой воде хлорорганических соединений является фактором риска для здоровья населения, способствующим росту общей и детской заболеваемости, развитию патологии регуляторных систем [6, 16, 18]. Токсикологические и эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о повышенном риске возникновения рака, в том числе рака мочевого пузыря, у лиц длительно потребляющих питьевую воду с содержанием ТГМ, в несколько раз превышающих ПДК [6, 16, 42]. Еще одним способом обеззараживания питьевой воды, является озонирование. При водоподготовке озон используется в целях: дезинфекции; окисления неорганических загрязнений, включая железо, марганец и сульфиды; окисления органических загрязнений, включая фенолы и некоторые пестициды; улучшения цветности, уменьшения запаха и привкуса; увеличения биоразлагаемости органических соединений; контроля предшественников побочных продуктов дезинфекции и снижения потребности в хлоре; предотвращения возможного микробиологического загрязнения воды [36]. Однако в результате озонирования могут образоваться побочные продукты, включающие: альдегиды, кетоны, органические кислоты, броматы (в присутствии бромидов). Продукты реакции с озоном некоторых пестицидов, хлорорганических соединений более токсичны, чем исходные соединения [10].

Следует отметить, что согласно научным публикациям, наличие какого-либо химического загрязнителя в питьевой воде не обязательно приводит к негативному воздействию на здоровье человека: уровень воздействия может быть минимальным, экспозиция кратковременной, а токсичность часто зависит от индивидуальной восприимчивости [23, 53].

Физиологическая полноценность питьевой воды

Одним из важнейших критериев оценки качества питьевой воды является ее физиологическая полноценность, т.е. то, в какой степени вода является источником необходимых для человека биогенных микро- и макроэлементов [34]. С питьевой водой человек может получить до 20% суточной дозы кальция, до 25% магния, до 50-80% фтора, до 50% йода. К настоящему времени получены данные, что потребление воды улучшенного качества по микроэлементному составу и витаминам может применяться в профилактических целях или в восстановительной медицине, так как приводит к улучшению цитологического состояния слизистых носа и рта, нормализуя и благотворно влияя на их цитологический статус как один из показателей состояния здоровья. Исследование, проведенное бразильскими учеными, показало эффективность использования обогащенной железом питьевой воды для профилактики анемии у детей дошкольного возраста [14]. Основным источником попадания фтора в организм, является вода, используемая для приготовления пищи и напитков. Средняя концентрация фтора в природных водах колеблется от 0,01 до 27 мг/л. Низкие концентрации потребления фтора неизбежно ведут к формированию и развитию кариеса. В связи с этим фтор является антикариогенным и в ряде стран Европы и США рекомендован для добавления в питьевую воду и зубные пасты для профилактики кариеса. Установлено, что эпидемически безопасным уровнем ежедневного потребления фтора для детей в возрасте от 1 до 10 лет является 0,05-0,07 мг/кг/сут. [7].

Исследования, проводимые стоматологической ассоциацией, четко определили взаимосвязь между повышенным потреблением фтора из восстановленной детской молочной смеси в возрасте от 3-9 месяцев и увеличением флюороза постоянных резцов у этой же когорты детей в 9 лет. Высокие концентрации фтора, в период формирования зубной эмали, приводит к увеличению содержания белка и снижению общей минерализации эмали, увеличивает риск развития флюороза. И хотя споры о фторировании питьевой воды в США продолжаются, 97% стран Западной Европы отказались от фторирования воды. К негативным последствиям, связанным с

фторированием, зарубежные авторы относят: изменение структуры и функций щитовидной железы, как следствие ожирение, остеопороз, флюороз, лимфома. Перспективным так же может быть исследование негативного влияния экспозиции фтора на физиологию мозга и его когнитивные изменения. Популяционные исследования, проведенные в провинциях Китая, обнаружили связь между высоким содержанием фтора в питьевой воде и снижением интеллекта. Так же было установлено, что группа исследуемых детей, потребляющая меньшее количество фтора из питьевой воды, имеют более высокие антропометрические показатели, такие как: рост, объем грудной клетки [7]. Максимально допустимый уровень минерализации в питьевой воде из централизованных систем питьевого водоснабжения согласно требованиям, СанПиН 2.1.3685-21 равен 1000 мг/л.

Установлена связь роста заболеваемости нефролитиазом с высокой природной минерализацией и жесткостью воды, высоким уровнем содержания хлоридов и сульфатов [14]. В последнее десятилетие возросло число научных публикаций, результаты которых свидетельствуют о связи ряда патологических состояний с длительным потреблением наоборот слишком мягких питьевых вод, содержащих мало карбонатов и гидрокарбонатов кальция и магния, необходимых для нормальной жизнедеятельности человека [40]. Однако в последние годы появился ряд работ, в которых говорится о том, что такие показатели питьевой воды, как содержание кальция и магния не оказывают влияние на заболеваемость сердечно-сосудистой системы [14].

Структурный состав воды

Согласно современным представлениям одной из важнейших характеристик, обеспечивающих биологическую ценность питьевой воды, является содержание в ней структурированной фракции [33, 34]. Вода в живых системах находится в двух фазовых состояниях – свободная и связанная вода. Свободная вода не ассоциирована с макромолекулами. Она характеризуется способностью совершать изотропное движение в пределах мембраны, характерное для жидкой воды. Она может покидать пределы биологической мембраны, обмениваясь с молекулами воды вне- или внутриклеточного пространства. Связанная вода – структурированная – образует гидратную оболочку высокомолекулярных соединений. Для проявления специфичности белков, наряду с характером и последовательностью составляющих их аминокислот, очень важным фактором является количество и структура связанной с ними воды. Эта фракция воды влияет на активность ферментов, структуру и функции мембран [34]. Связанная фракция воды присутствует в мембранах клеток в виде одиночных молекул и гидратных оболочек. Одиночные молекулы располагаются в углеводородной зоне мембраны. Гидратные оболочки образуются вокруг полярных частей молекул белков, липидов и других веществ [1, 28]. Для понятия ассоциативных свойств воды создаются ее структурные модели. Существует большое количество различных теорий и моделей, объясняющих структуру и свойства воды. Общим у них является представление о водородных связях как основном факторе, определяющем образование структурированных ассоциатов. На основании результатов изучения структур, образуемых взаимодействующими молекулами воды в различных условиях, сделаны выводы об их способности формировать микрокристаллы. Микрокристалл из молекул воды имеет размеры $2 \times 2 \times 3$ нм. В обычном, жидком состоянии при температуре от 0 до 100°C вода состоит из таких или подобных структурных элементов, в каждом из которых содержится 912 молекул. Микрокристаллы воды, в свою очередь, объединены в более крупные образования – ячейки размером 0,5 мкм, которые можно видеть в контрастно-фазовом микроскопе [1].

В последних исследованиях отмечается, что в воде находится до пяти надмолекулярных комплексов диаметром от 1 до 100 мкм. Они имеют характерные свойства, и для этих надмолекулярных образований применяют название «эмулоны». Существование эмулонов подтверждено методом дифференциального термического анализа. Размеры и пространственная организация эмулонов зависят от состава водных растворов, температуры. Эмулоны в воде образуют единую систему. Ионы водорода H^+ и гидроксид-ионы OH^- играют решающую роль в формировании эмулонов в воде. Гидратированные ионы $\text{H}^+ \cdot n\text{H}_2\text{O}$ и $\text{OH}^- \cdot n\text{H}_2\text{O}$ образуют ионные пары, из которых, вероятно, и строятся эмулоны, включающие до 107-109 этих частиц [28]. Трансформации микрокристаллической структуры воды возникают при физических и физико-химических воздействиях – инфракрасном, рентгеновском облучении, воздействии ультра- и инфразвуком, концентрации ионов водорода, электролитов, различных органических соединений [1]. Согласно теории строения воды О.Я. Самойлова, структура воды появляется или существенно изменяется непосредственно в зоне влияния находящихся в воде примесей. Важная

роль ионов в формировании структуры и характера поведения водных растворов в значительной степени определяется их природой, зарядом и размером [12].

Электрическое поле ионов изменяет ориентацию дипольных молекул воды, искажая тем самым первоначальную её структуру, поскольку взаимодействие ион – вода резко отличается от взаимодействия вода – вода. Появление ионов в воде приводит к двум взаимно противоположным изменениям структуры воды. Одни ионы могут нарушать упорядоченность молекул, характерную для чистой воды. Этот разупорядочивающий эффект связан с увеличением энтропии. Действие поля других ионов ориентирует молекулы воды и приводит к упорядоченному размещению их вокруг иона, что сопровождается уменьшением энтропии. Таким образом, диссоциация электролитов приводит к появлению в воде ионов, вызывающих положительную или отрицательную гидратацию [29]. Структуроупорядочивающие ионы или ионы с положительной гидратацией (Li^+ , Na^+ , Mg^{2+} , Al^{3+} , Fe^{3+} , Cr^{3+} , F^- , Cl^- , CO_3^{2-} , HCO_3^-) имеют высокую поверхностную плотность заряда. У таких ионов молекулы воды в гидратных оболочках расположены так, что они соответствуют структуре окружающей воды и образуют с ней обычные или слегка искаженные водородные связи. Эти ионы с их гидратными оболочками встраиваются в тетраэдрическую структуру воды. Они имеют более толстый плотный слой «связанной воды». У структуроразрушающих ионов подобные связи не образуются и трансляционное движение ближайших молекул воды увеличивается. Это ионы с малой поверхностной плотностью заряда – ионы с отрицательной гидратацией (K^+ , Cs^+ , NH_4^+ , I^- , Br^- , HPO_4^- , NO_3^- , ClO_4^-) [32]. Гидратная оболочка каждого иона имеет два слоя «связанной воды»: плотный, в котором молекулы воды удерживаются плотным ион-дипольным взаимодействием, и рыхлый, который представлен совокупностью случайных ассоциатов и отдельных молекул воды. Величина гидратной оболочки каждого иона зависит от их природы, концентрации и других факторов [2, 30].

Проведенные исследования показывают, что по мере увеличения степени минерализации воды, в ней увеличивается содержание структурированной фракции. Таким образом, степень структурированности воды зависит не только от качества самой воды, но и от количества содержащихся в ней солей. Для оценки качества воды вводится показатель структурированности, который представляет собой отношение содержания структурированной фракции воды к общей минерализации в условных единицах. Показатель структурированности воды характеризует биологическую активность воды независимо от степени минерализации, и чем он выше, тем более качественной является вода. Исследователями было показано, что бутилированная вода высшей категории имеет высокий показатель структурированности – 26,6 у.е., родниковая вода – 12,4 у.е., в то время как у водопроводной воды этот показатель всего 8,6 у.е. [33].

Заключение

В современных условиях количество химических веществ неорганической и органической природы, загрязняющих питьевую воду, постоянно растет. Разработки более точных методов анализа позволяют находить все новые, неизвестные или ранее неопределяемые примеси. В настоящее время уже утверждены предельно допустимые концентрации загрязнителей и методики их определения более чем по 1000 химическим ингредиентам.

На сегодняшний день накоплено множество доказательств существования причинно-следственных связей между качеством воды и состоянием здоровья населения. Потребление некачественной питьевой воды может привести к изменению электролитного обмена, нарушению функций почек и печени, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, опорно-двигательного аппарата, органов пищеварения, болезни органов кроветворения, сахарному диабету. Некачественная вода может оказывать канцерогенное действие. Особое значение имеет физиологическая полноценность питьевой воды. Отмечено, что при неполноценности в физиологическом отношении по содержанию кальция, магния, фтора на фоне малой минерализации, питьевую воду следует рассматривать в качестве потенциального фактора риска возникновения негативных изменений в состоянии здоровья населения. Важное значение для качества питьевой воды имеет и показатель структурированности воды: чем он выше, тем более ценной считается питьевая вода.

Возможными причинами недостатка качественной питьевой воды и наличия в ней различных химических веществ в разных регионах могут быть: особенности природного состава вод, загрязнение источников водоснабжения, недостаточный контроль за соблюдением санитарно-эпидемиологического режима на территории зон санитарной охраны водисточников,

недостаточно эффективная работа водоочистных станций, применение небезопасных реагентов, хлорирование или озонирование воды и загрязнение ее продуктами трансформации, ухудшение качества воды в трубопроводах разводящей сети, отсутствие водоочистных станций в ряде населенных пунктов. Еще одной проблемой питьевого водоснабжения является то, что каждый год появляются новые промышленные и сельскохозяйственные химикаты, выпуск которых связан с риском попадания вредных отходов в источники водоснабжения, причем существующие технологии водоочистки не рассчитаны на удаление из воды этих загрязнений.

Литература (references)

1. Антонов В.Г., Жерегеля С.Н., Карпищенко А.И., Минаева Л.В. Водно-электролитный обмен и его нарушения. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 208 с. [Antonov V.G., Zheregelya S.N., Karpishchenko A.I., Minaeva L.V. *Vodno-elektrolitnyy obmen i ego narusheniya*. Water-electrolyte metabolism and its disorders. - Moscow: GEOTAR-Media, 2020 – 208p. (in Russian)]
2. Воробьева О.В., Смирнова Л.Г., Смирнов А.К. и др. Влияние температуры и концентрации на гидратацию ионов сильных электролитов // Вестник Технологического университета. – 2021. – Т.24, №6. – С. 18-20. [Vorobeva O.V., Smirnova L.G., Smirnov A.K. i dr. *Vestnik Tekhnologicheskogo universiteta*. Bulletin of the Technological University – 2021. – V.24, N6. – P. 18-20. (in Russian)].
3. Влияние пестицидов на здоровье человека. – 13.03.11. URL: <http://econet.ru/articles/70959-vliyanie-pestitsidov-na-zdorovie-cheloveka>. (in Russian)
4. Григорьев Ю.И., Лапина Н.В. Оценка риска загрязнения питьевой воды для здоровья детей Тульской области // Гигиена и санитария. – 2014. – №3. – С. 23-26. [Grigorev Yu.I., Lapina N.V. *Gigiena i sanitariya*. Hygiene and sanitation. – 2014. - N3. – P. 23-26. (in Russian)]
5. Дахова Е.В., Целых Е.Д. Влияние состава питьевой воды на состояние некоторых систем организма человека // Электронное научное издание «Ученые заметки ТОГУ». – 2015. – Т.6., №4. – С.446-451. 05.12.2022. URL: http://pnu.edu.ru/media/ejournal/articles-2015/TGU_6_222.pdf [Dakhova E.V., Tselykh E.D. *Elektronnoe nauchnoe izdanie «Uchenye zametki TOGU»*. Electronic scientific publication «Scientific notes of TOGU». – 2015. – V.6, N4. – P.446-451. 05.12.2022. URL: http://pnu.edu.ru/media/ejournal/articles-2015/TGU_6_222.pdf (in Russian)]
6. Дерябкина Л.А., Марченко Б.И., Плуготаренко Н.К., Юхно А.И. Оценка эффективности применения преаммонизации в целях снижения канцерогенного риска от тригалогенметанов в питьевой воде // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 3. – С. 70-77. [Deryabkina L.A., Marchenko B.I., Plugotarenko N.K., Yukhno A.I. *Analiz riska zdorovyyu*. Health risk analysis. – 2020. – N3. – P.70-77. (in Russian)]
7. Донских И.В. Влияние фтора и его соединений на здоровье населения (обзор данных литературы) // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. Часть 2. – 2013. – Т.91, №3. – С.179-185. [Donskikh I.V. *Byulleten VSNTs SO RAMN*. Bulletin of the VSNC SB RAMS. Part 2. – 2013. – V.91, N3. – P.179-185. (in Russian)]
8. Егорова Н.А., Канатникова Н.В. Железо, его метаболизм в организме человека и гигиеническое нормирование в питьевой воде. Обзор литературы. Часть 1. // Гигиена и санитария. – 2020. – Т 99, №4. – С. 412-417. [Egorova N.A., Kanatnikova N.V. *Gigiena i sanitariya*. Hygiene and sanitation. – 2020. – V.99, N4. – P. 412-417. (in Russian)]
9. Егорова Н.А., Канатникова Н.В. Железо, его метаболизм в организме человека и гигиеническое нормирование в питьевой воде. Обзор литературы. Часть 2. // Гигиена и санитария. – 2020. – Т 99, № 5. – С. 504-508. [Egorova N.A., Kanatnikova N.V. *Gigiena i sanitariya*. Hygiene and sanitation. – 2020. – V.99, N5. – P. 504-508. (in Russian)]
10. Заикина И.В., Курсова Н.В., Котлярова Т.В., Назаров А.А. Анализ систем озонирования питьевой воды // II Всероссийский научный форум студентов и учащихся. Петрозаводск, 27 сентября 2020 г. – Петрозаводск: Международный центр научного партнерства «Новая Наука», 2020. – С. 218-224. [Zaikina I.V., Kursova N.V., Kotlyarova T.V., Nazarov A.A. *II Vserossiyskiy nauchnyy forum studentov i uchashchikhsya*. II All-Russian Scientific Forum of Students and Students. - Petrozavodsk, 2020. – P. 218-224]
11. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Васильева С.В. и др. Остеотропные микронутриенты и их влияние на ремоделирование костной ткани у подростков // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2020. – №2. – С. 72–79. [Zakharova I.N., Tvorogova T.M., Vasileva S.V. i dr. *Pediatriya. Consilium Medicum*. Pediatrics. Consilium Medicum. – 2020. – N2. – P.72-79. (in Russian)]
12. Зацепин В.В., Ермаков А.В. Влияние структуры воды на иерархический механизм образования связанной воды // Сборник науч. трудов III научно-практ. конференции по вопросам гидрогеологии и водообеспечения. Ижевск, 06-07 июля 2021 г. – Ижевск, 2021. – С. 79-97. [Zatsepin V.V., Ermakov A.V. *Sbornik nauch. trudov III nauchno-prakt. konferentsii po voprosam gidrogeologii i vodoobespecheniya*.

- Collection of scientific works of the III scientific and practical Conference on hydrogeology and water supply. – Izhevsk, 2021. – P. 79-97. (in Russian)].
13. Иванов С.В., Федорова Э.Л., Темиров Э.Э. Влияние качества воды на здоровье населения // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 3-2. – С. 186-189. 02.12.2022. URL:<https://applied-research.ru/ru/article/view?id=11423> [Ivanov S.V., Fedorova E.L., Temirov E.E. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy*. International Journal of Applied and Fundamental Research. – 2017. – №3-2. – P. 186-189. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=11423> (in Russian)]
 14. Иванов А.В., Тафеева Е.А., Давлетова Н.Х., Вавашкин К.В. Современные представления о влиянии качества питьевой воды на состоянии здоровья населения // Вода: химия и экология. – 2012. – №3. – С. 48-53. [Ivanov A.V., Tafeeva E.A., Davletova N.Kh., Vavashkin K.V. *Voda: khimiya i ekologiya*. Water: chemistry and ecology. – 2012. – N3. – P. 48-53. (in Russian)]
 15. Калимуллина Д.Д., Гафуров А.М. Влияние гидроэлектростанций на окружающую среду // Инновационная наука. – 2016. – №3-3. – С. 93-95. [Kalimullina D.D., Gafurov A.M. *Innovatsionnaya nauka*. Innovative science. – 2016. – N3-3. – P. 93-95. (in Russian)]
 16. Клейн С.В., Вековшинина С.А. Приоритетные факторы риска питьевой воды систем централизованного питьевого водоснабжения, формирующие негативные тенденции в состоянии здоровья населения // Анализ риска здоровью. – 2020. – №3. – С. 49–60. [Kleyn S.V., Vekovshinina S.A. *Analiz riska zdorovuyu*. Health risk analysis. – 2020. – N3. – P. 49–60. (in Russian)]
 17. Ковальчук В.К., Маслов Д.В. Влияние питьевой воды систем хозяйственно-питьевого водоснабжения на возникновение уролитиаза у населения Приморского края в 1991-2015 годах // Гигиена и санитария. – 2021. – Т.100, №4. – С. 300–306. [Kovalchuk V.K., Maslov D.V. *Gigiena i sanitariya*. Hygiene and sanitation. – 2021. – V.100, N4. – P.300-306. (in Russian)]
 18. Лужецкий К.П., Чигвинцев В.М., Вековшинина С.А. и др. Оценка нарушений углеводного и жирового обмена у детей в условиях пероральной экспозиции хлорорганических соединений // Гигиена и санитария. – 2020. – Т. 99, № 11. – С. 1263-1270. [Luzhetskiy K.P., Chigvintsev V.M., Vekovshinina S.A. i dr. *Gigiena i sanitariya*. Hygiene and sanitation. – 2020. – V.99, N11. – P. 1263-1270 (in Russian)]
 19. Мазунина Д.Л. Негативные эффекты марганца при хроническом поступлении в организм с питьевой водой // Экология человека. – 2015. – №3. – С. 25-31. [Mazunina D.L. *Ekologiya cheloveka*. Human ecology. – 2015. – N3. – P. 25-31. (in Russian)]
 20. Маркова С.В. Состояние здоровья и микроэлементного обмена у детей среднего течения реки Вилюй // Сборник научных трудов III Съезд педиатров Дальневосточного федерального округа. – Якутск, 03-04 апреля 2014 г. – Киров, 2014. – С. 275-284. [Markova S.V. *Sbornik nauchnykh трудов III Sezd pediatrov Dalnevostochnogo federalnogo okruga*. Collection of scientific papers of the III Congress of Pediatricians of the Far Eastern Federal District. – Kirov, 2014. – P. 275-284. (in Russian)]
 21. Невинная И. Ученые: Химические примеси в водопроводной воде провоцируют рак // Российская газета. – 05.12.2022. URL: <https://rg.ru/2019/09/21/uchenye-himicheskie-primesi-v-vodoprovodnoj-vode-provociruiut-rak.html> [Nevinnaya I. URL: *Rossiiskaia gazeta*. Rossiyskaya Gazeta. 05.12.2022 URL: <https://rg.ru/2019/09/21/uchenye-himicheskie-primesi-v-vodoprovodnoj-vode-provociruiut-rak.html> (in Russian)]
 22. Петросян В.С. Диоксины: пугало или реальная угроза? // Теоретическая и прикладная экология. – 2009. – №1. – С. 41-47. [Petrosyan V.S. *Teoreticheskaya i prikladnaya ekologiya*. Theoretical and applied ecology. – 2009. – N1. – P. 41-47. (in Russian)]
 23. Погоньшева И.А., Погоньшев Д.А. Актуальные проблемы взаимосвязи окружающей среды и здоровья человека в странах Европейского союза. Обзор литературы // Гигиена и санитария. – 2019. – Т.98, №5. – С. 473-477. [Pogonysheva I.A., Pogonyshv D.A. *Gigiena i sanitariya*. Hygiene and sanitation. – 2019. – V.98, N5. – P. 473-477. (in Russian)]
 24. Рахманин Ю.А., Егорова Н.А., Красовский Г.Н. и др. Кремний, его биологическое действие при энтеральном поступлении в организм и гигиеническое нормирование в питьевой воде. Обзор литературы. // Гигиена и санитария. – 2017. – Т 96, №5. – С. 492-498. [Rakhmanin Yu.A., Egorova N.A., Krasovskiy G.N. i dr. *Gigiena i sanitariya*. Hygiene and sanitation. – 2017. – V.96, N5. – P. 492-498. (in Russian)].
 25. Рахманин Ю.А., Красовский Г.Н., Егорова Н.А., Михайлова Р.И. 100 лет законодательного регулирования качества питьевой воды. Ретроспектива, современное состояние и перспектива // Гигиена и санитария. – 2014. – №2. – С. 5-18. [Rakhmanin Yu.A., Krasovskiy G.N., Egorova N.A., Mikhaylova R.I. *Gigiena i sanitariya*. Hygiene and sanitation. – 2014. – N2. – P. 5-18. (in Russian)]

26. Сапожников С.П., Гордова В.С., Сергеева В.Е., Козлов В.А. Соединения кремния и атерогенез (обзор) // Микроэлементы в медицине. – 2022. – Т.23, №1. – С. 4-13. [Sapozhnikov S.P., Gordova V.S., Sergeeva V.E., Kozlov V.A. *Mikroelementy v meditsine*. Trace elements in medicine. – 2022. – V.23, N1. – P. 4-13. (in Russian)]
27. Сидоренкова Л.М., Майорова Е.Г., Барсуков В.А., Авчинников А.В. Интегральная оценка качества питьевой воды централизованных систем водоснабжения Смоленской области // Вестник СГМА. – 2017. – Т.16., №1. – С. 165-172. [Sidorenkova L.M., Mayorova E.G., Barsukov V.A., Avchinnikov A.V. *Vestnik SGMA*. SGMA Bulletin. – 2017. – V.16., N1. – P. 165-172. (in Russian)]
28. Смирнов А.Н., Савин А.В., Сигов А.С. Структурные превращения в жидкой воде // Биофизика. – 2020. – Т.65, №2. – С. 408-411. [Smirnov A.N., Savin A.V., Sigov A.S. *Biofizika*. Biophysics. – 2020. – V.65, N2. – P. 408-411. (in Russian)]
29. Теленкова О.Г., Фаращук Н.Ф. Зависимость структурного состояния разбавленных водных растворов электролитов от характера гидратации ионов // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Химия. – 2019. – Т.35, №1. – С. 170-174. [Telenkova O.G., Farashchuk N.F. *Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya*. Bulletin of Tver State University. Series: Chemistry. – 2019. – V.35, N1. – P. 170-174. (in Russian)]
30. Теленкова О.Г., Фаращук Н.Ф., Маркова Е.О. Использование дилатометрического метода для определения структурного состояния воды и числа гидратации ионов // Вестник тверского государственного университета. – 2017. – №4. – С.113-120. [Telenkova O.G., Farashchuk N.F., Markova E.O. *Vestnik tverskogo gosudarstvennogo universiteta*. Bulletin of Tver State University. – 2017. – N4. – P.113-120. (in Russian)]
31. Унгуряну Т.Н., Новиков С.М. Результаты оценки риска здоровью населения России при воздействии химических веществ питьевой воды // Гигиена и санитария. – 2014. – №1. – С.19-23. [Unguryanu T.N., Novikov S.M. *Gigiena i sanitariya*. Hygiene and sanitation. – 2014. – N1. – P. 19-23. (in Russian)]
32. Фаращук Н.Ф., Теленкова О.Г., Маркова Е.О. Влияние ионов на структурное состояние воды в зависимости от их природы и концентрации по данным дилатометрического метода. // Вестник тверского государственного университета. – 2018. – №4. – С. 165-171. [Farashchuk N.F., Telenkova O.G., Markova E.O. *Vestnik tverskogo gosudarstvennogo universiteta*. Bulletin of Tver State University. – 2018. – N4. – P. 165-171. (in Russian)]
33. Фаращук Н.Ф., Корякина Ю.П., Теленкова О.Г. Физико-химический показатель качества питьевой воды // Успехи современной науки. – 2016. – № 12. – С. 153-157. [Farashchuk N.F., Koryakina Yu.P., Telenkova O.G. *Uspekhi sovremennoy nauki*. Successes of modern science. – 2016. – N12. – P.153-157. (in Russian)]
34. Фаращук Н.Ф. Вода как структурная матрица жизни // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.19, №1. – С.56-70. [Farashchuk N.F. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2020. – V.19, N1. – P.56-70. (in Russian)]
35. Филатова П.В. Влияние содержания бора в питьевой воде на здоровье человека // Actualscience. – 2016. – Т.2, № 11. – С. 28-29 [Filatova P.V. *Actualscience*. – 2016. – V.2, N11. – P. 28-29 (in Russian)].
36. Чуркин М.И. Озонирование и его эффективность в процессе подготовки воды к применению для питьевых целей // Труды молодых ученых Алтайского государственного университета. – 2021. – №18. – С. 178-181. [Churkin M.I. *Trudy molodykh uchenykh Altayskogo gosudarstvennogo universiteta*. The works of young scientists of the Altai State University. – 2021. – N18. – P. 178-181. (in Russian)]
37. Ших Е.В., Махов А.А., Чемерис А.В., Тормышов И.А. Ятрогенные дефициты микронутриентов // Вопросы питания. – 2021. – Т.90, №4 (536). – С. 53-63. [Shikh E.V., Makhov A.A., Chemeris A.V., Tormyshov I.A. *Voprosy pitaniya*. Nutrition issues. – 2021. – V.90, N4 (536). – P. 53-63. (in Russian)]
38. Эльпинер Л.И. Медико-экологические аспекты кризиса питьевого водоснабжения // Гигиена и санитария. – 2013. – №6. – С. 38-43. [Elpiner L.I. *Gigiena i sanitariya*. Hygiene and sanitation. – 2013. – N6. – P. 38-43. (in Russian)]
39. Ямилова О.Ю., Ковальчук В.К. Особенности влияния химических загрязнителей маломинерализованной питьевой воды на здоровье населения Дальнего Востока // Российский вестник гигиены. – 2021. – №3. – С. 36-41. [Yamilova O.Yu., Kovalchuk V.K. *Rossiyskiy vestnik gigeny*. Russian Bulletin of Hygiene. – 2021. – N3. – P. 36-41. (in Russian)]
40. Bhandari M.R., Gautam D.N., Joshi S. and et all. Quality assessment of drinking water commercially available in Kathmandu valley Nepal // Food and Nutrition Research Bulletin. – 2009. – N2. – P. 5-13.
41. Bradford L.E., Bharadwaj L.A., Okpalauwaekwe U., Waldner C.L. Drinking water quality in Indigenous communities in Canada and health outcomes: a scoping review // International journal of circumpolar health. – 2016. – V.1, N75. – P. 32336.

42. Cotruvo J.A., Amato H. National trends of bladder cancer and trihalomethanes in drinking water: a review and multicountry ecological study // Dose Response. – 2019. – V.17, N1. – P. 155932581.
43. Davies B.E. The UK geochemical environment and cardiovascular diseases: magnesium in food and water // Environ Geochem Health. – 2015. – V.37, N3. – P.411-427.
44. Eggers M.J., Doyle J.T., Lefthand M.J. and et al. Community Engaged Cumulative Risk Assessment of Exposure to Inorganic Water Contaminants, Crow Reservation, Montana // International journal of environmental research and public health. – 2018. – V.1, N15. – P.76.
45. Farrell-Poe K., Jones-McLean L., McLean S. Nitrate in Private Water Wells // Arizona cooperative extension, SUA. – 05.12.2022. URL: <https://extension.arizona.edu/sites/extension.arizona.edu/files/pubs/az1486i.pdf>
46. Gomez-Castro F., Zappettini S., Pressey J. C. and et al. Convergence of adenosine and GABA signaling for synapse stabilization during development // Science. – 2021. – V.374, N6568. – eabk2055.
47. Gunnarsdottir M.J., Gardarsson S.M., Jonsson G.S., Bartram J. Chemical quality and regulatory compliance of drinking water in Iceland // International Journal of Hygiene and Environmental Health. – 2016. – V.8, N219. – P. 724-733.
48. Koval'chuk V.K. Estimate of the providing of iron in adolescents consuming tap water with increased iron content // American Journal of Environmental Protection. – 2019. – V.8, N1. – P. 17-21.
49. Pant N.D., Poudyal N., Bhattacharya S.K. Bacteriological quality of bottled drinking water versus municipal tap water in Dharan municipality // Nepal Journal of Health, Population and Nutrition. – 2016. – V.35, N17.
50. Pelczyńska M., Moszak M., Bogdański P. The role of magnesium in the pathogenesis of metabolic disorders // Nutrients. – 2022. – V.20, N14(9). – P. 1714.
51. Rutjes A.W., Denton D.A., Nisio M.D. Vitamin and mineral supplementation for maintaining cognitive function in cognitively healthy people in mid and late life // Cochrane Database Syst Rev. – 2018. – V.17, N2(12).
52. Rylander R. Magnesium in drinking water - a case for prevention? // Journal of Water and Health. – 2014. – V.12, N1. – P. 34-40.
53. Uhl M., Santos R.R., Costa J. and et. al. Chemical exposure: European citizens' perspectives, trust, and concerns on human biomonitoring initiatives, information needs, and scientific results // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2021. – V.18, N4. – P. 1532.
54. Vandenbroucke A., Luyten F.P., Flamaing J., Gielen E. Pharmacological treatment of osteoporosis in the oldest old // Clinical Interventions in Aging. – 2017. – V.6, N12. – P.1065-1077.
55. Vannucci L, Fossi C., Quattrini S. and et. al. Calcium intake in bone health: a focus on calcium-rich mineral waters // Nutrients. – 2018. – V.5, N10(12). – P.1930.
56. Wu W.Y., Chou P.L., Yang J.C., Chien C.T. Silicon-containing water intake confers antioxidant effect, gastrointestinal protection, and gut microbiota modulation in the rodents // PLoS One. – 2021. – V.31, N16 (3). P. 0248508.

Информация об авторах

Маркова Екатерина Олеговна – кандидат биологических наук, доцент кафедры общей и медицинской химии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: smeshik-kate@mail.ru

Корякина Юлия Петровна – кандидат биологических наук, доцент кафедры общей гигиены ФГБОУ ВО «Смоленский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России. E-mail: tsuman-yu@mail.ru

Фаращук Николай Федорович – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей и медицинской химии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nfarashchuk@mail.ru

Киган Мария Александровна – студентка фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: mariakigan@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 614.2

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.32 EDN: WOKDUU

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРОСА ПО УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ОБУЧАЮЩИХСЯ МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА С ЦЕЛЬЮ ОЦЕНКИ НОВЫХ ИННОВАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ МЕДИЦИНСКИХ ОСМОТРОВ В ХОДЕ РЕАЛИЗАЦИИ ИННОВАЦИОННОГО ПРОЕКТА «ЗДОРОВЬЕ ПЕРВОКУРСНИКА – ЗДОРОВЬЕ ВРАЧА – ЗДОРОВЬЕ НАЦИИ!»

© Масляный А.С., Несмачная В.Е., Зайцева В.М., Дмитриева Е.В., Крикова А.В.

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

Резюме

Цель. Изучить мнение обучающихся об удовлетворенности медицинскими осмотрами и дать оценку новым бесплатным инновационным технологиям медицинских осмотров в СГМУ.

Методика. Опрос проводился в марте 2021 года, с использованием <https://docs.google.com/forms>. Анкета разработана рабочей группы научно-практического проекта «ЗДОРОВЬЕ первокурсника – ЗДОРОВЬЕ врача – ЗДОРОВЬЕ нации!». В исследовании добровольно приняло участие 460 человек.

Результаты. По результатам исследования было установлено, что 58,7%, 95% ДИ: (54,2-63,2), 270 обучающихся удовлетворены организацией проведенного бесплатного медицинского осмотра в рамках федеральной инновационной площадки, что достоверно значимо выше, чем 12,0%, 95% ДИ: (9,0-14,9), 55 неудовлетворённых респондентов. Надо учесть, что 88,5%, 95% ДИ: (85,6-91,4), 407 опрошенных знали об имеющихся проблемах со здоровьем. У 10,4%, 95% ДИ: (7,6-13,2), 48 прошедших медосмотр респондентов в ходе медосмотра выявлены патологии, о которых респондентам ранее было не известно. На вопрос о том, выявились ли во время медицинского осмотра новые проблемы со здоровьем, о которых обучающиеся не знали в 15,2%, 95% ДИ: (11,9-18,5), 70 случаев ответили утвердительно. На наш взгляд, этот результат является показателем качественно проведенного медицинского осмотра. Выделены группы риска по отдельным нозологиям, которые будут наблюдаться специалистами последующие 5 лет реализации проекта. Среди выявленных диагнозов при обследовании лидирующую позицию занимают болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани и болезни глаза и его придаточного аппарата.

Заключение. Информация о здоровье, полученная в ходе медицинского осмотра поможет далее сохранить здоровье и избежать хронических форм заболевания. Выявленные группы риска способствуют дальнейшей работе узких специалистов со студентами. В ходе реализации проекта будет проведено проектирование, разработка и внедрение моделей индивидуальных подходов к здоровьесбережению. Принцип комплексного подхода в профилактике, ранней диагностики хронических неинфекционных заболеваний, используемый в реализации проекта с привлечением высококвалифицированных специалистов, позволит создать дополнительные условия для реализации основных государственных программ по здоровьесбережению среди молодежи.

Ключевые слова: федеральная инновационная площадка, обучающиеся, здоровье, здоровый образ жизни

RESULTS OF A SURVEY ON SATISFACTION OF MEDICAL UNIVERSITY STUDENTS WITH INNOVATIVE TECHNIQUES OF MEDICAL EXAMINATIONS WITHIN IMPLEMENTATION OF AN INNOVATIVE PROJECT «HEALTH OF A FRESHMAN – HEALTH OF A DOCTOR - HEALTH OF A NATION!»

Maslyanyi A.S., Nesmachnaya V.E., Zaitseva V.M., Dmitrieva E.V., Krikova A.V.

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

Abstract

Objective. The aim of our study was to assess medical students' opinion on their satisfaction with medical examinations and to evaluate new free innovative techniques of medical examinations in the Medical University.

Methods. The survey was conducted in March 2021, using <https://docs.google.com/forms>. The questionnaire was developed by a working group to assess the efficiency of the Federal Innovation Project «HEALTH of a Freshman – HEALTH of a Physician – HEALTH of a Nation!» implemented in Smolensk State University. Totally, 460 respondents took part in the survey on a voluntary basis.

Results. The study has found that 58,7% 95% CI:(54,2-63,2), 270 of students were satisfied with a free medical examination organized within the Federal Innovation Platform. Only 12,0%, 95% CI: (9,0-14,9), 55 students were unsatisfied respondents. On survey, the majority of students (88.5%, 95% CI: (85,6-91,4), n=407) knew about their health problems before their examination within the project. However, certain health problems were identified in 10.4%, 95% CI: (7,6-13,2), 48 students for the first time on examination within the project. In the questionnaire, 15, 2%, 95% CI: (11,9-18,5), 70 students noted that on examination certain health problems had been disclosed. We consider, this result is a good indicator of the quality of the medical examination performed. We also identified certain risk groups. Students included into the risk groups are planned to be followed up by university doctors and professors throughout the next 5 years of the Project. Disorders of the musculoskeletal system and connective tissues as well as eye diseases were the leaders among disorders identified on the examination.

Conclusions. Information about students' health obtained during the medical examination will help to maintain their health and avoid chronic forms of diseases. Identified risk groups will require further follow-ups and special care of university doctors involved into the project. In further course of the project, development and implementation of new models of individual approaches to keeping body health will be carried out. The principle of an integrated approach to prevention, early diagnosis of chronic non-infectious diseases will be executed with the involvement of highly qualified university specialists. It will create extra conditions for implementation of primary national health programs aimed at better health in younger generations.

Keywords: federal innovation platform, students, health, healthy lifestyle

Введение

Министерством науки и высшего образования Российской Федерации 05 февраля 2021 г. опубликован Приказ от 25 декабря 2020 г. №1580 «Об утверждении перечня организаций, отнесенных к федеральным инновационным площадкам, составляющим инновационную инфраструктуру в сфере высшего образования и соответствующего дополнительного профессионального образования». Смоленскому государственному медицинскому университету присвоен статус «Федеральной инновационной площадки». При реализации научно-практического проекта «ЗДОРОВЬЕ первокурсника – ЗДОРОВЬЕ врача – ЗДОРОВЬЕ нации!» внедряются новые инновационные технологии медицинских осмотров, оценки общего состояния здоровья обучающихся, разработаны новые формы организации образовательного процесса, проведено внедрение моделей индивидуальных подходов к здоровьесбережению, что позволит создать ресурсный Центр, который станет обучающей, научной, экспериментальной инновационной площадкой по совершенствованию профессиональных компетенций.

На первом этапе реализации проекта уже в сентябре 2020 г. была начата подготовительная работа, в рамках которой внедрены новые инновационные технологии медицинских осмотров, которые проведены на базе Медико-консультативный центр (МКЦ) «Академия здоровья». Всего медицинский осмотр бесплатно прошли 746 первокурсников из 766 поступивших приемной кампании 2020-2021 учебного года. Оценка общего состояния здоровья обучающихся разработана на основе индивидуальных подходов к здоровьесбережению [1,2]. МКЦ «Академия здоровья» укомплектовано современной медицинской техникой и занимается проведением медицинских осмотров и экспертиз, предлагает уникальные ультрасовременные методы диагностики и лечения различных заболеваний человека, создавая условия для расширения диапазона оказываемых услуг путем внедрения новых высокотехнологичных направлений медицинской помощи.

По результатам медосмотров были сформированы группы риска по основным заболеваниям [3].

Цель исследования – изучить мнение обучающихся об удовлетворенности медицинскими осмотрами и дать оценку новым бесплатным инновационным технологиям медицинских осмотров в СГМУ.

Методика

Опрос проводился в марте 2021 г., с использованием <https://docs.google.com/forms>. Анкета разработана рабочей группой научно-практического проекта «ЗДОРОВЬЕ первокурсника – ЗДОРОВЬЕ врача – ЗДОРОВЬЕ нации!». В исследовании добровольно приняло участие 460 человек (более половины, прошедших медосмотр) – обучающиеся 1 курса, из них: 340 (74%) – женщин, 119 (26%) – мужчин. Возраст респондентов – от 18 лет (включительно) – 431 человек (94%), до 18 лет – 28 человек (6%). Респонденты представляли следующие факультеты Смоленского государственного медицинского университета: лечебный – 216 (47%); педиатрический – 114 (24,8%); стоматологический – 60 (13%); фармацевтический – 27 (5,9%); психолого-социальный 13 (2,8%); медико-биологического и гуманитарного образования 24 (5,2%); факультет иностранных учащихся 6 (1,3%).

Статистическая обработка данных включала методы описательной статистики [4]. Построение доверительного интервала 95% ДИ проводилось по формуле для долей и частот методом Вальда. Достоверность различия изучаемых признаков оценивалась с помощью углового преобразования Фишера. Статистическая значимость признавалась при вероятности >95% ($p < 0,05$) и 99% ($p < 0,01$). Статистический анализ результатов выполнен в Microsoft Excel 16 с использованием надстройки AtteStat 12.0.5.

Результаты исследований

По данным Росстата (проект стратегии развития молодежи Российской Федерации на период до 2025 г. в настоящее время считают себя полностью здоровыми 28% представителей возрастной группы 14-28 лет; 62% болеют обычными заболеваниями (грипп, простуда, кариес и др.), имеют хронические заболевания – 11% (4,2 млн. человек) и имеют группу инвалидности – 0,2% (76 тыс. человек). По данным субъектов Российской Федерации среди 14-летних подростков, прошедших углубленную диспансеризацию в 2012 г., впервые выявлены заболевания у 53% подростков. Имеют первую группу здоровья – 18%, вторую – 56%, третью – 24%, четвертую – 1,5% и пятую – 0,5% подростков.

Проект СГМУ соответствует реализации Национальных проектов «Образование», «Здравоохранение», «Демография» и «Наука». Добровольно участие в опросе приняли обучающиеся всех факультетов СГМУ, прошедшие медосмотр в сентябре 2020 г. (рис. 1).

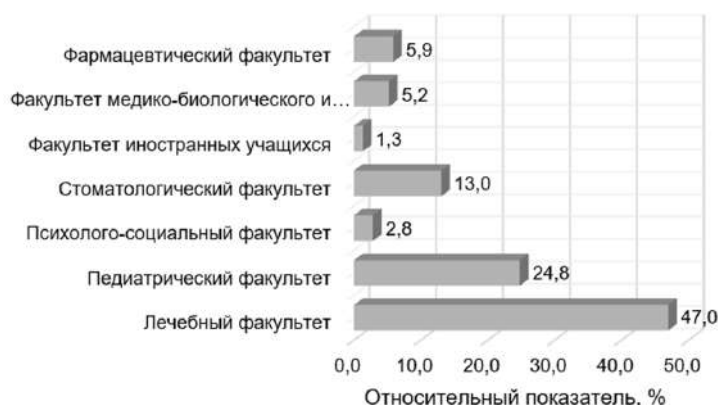


Рис. 1. Диаграмма процентного распределения, опрошенных студентов по факультетам

По результатам исследования (табл.1) было установлено, что 58,7% ($n=270$) обучающихся удовлетворены организацией проведенного бесплатного медицинского осмотра в рамках ФИП, что достоверно значимо выше, чем 12,0% ($n=55$) неудовлетворённых респондентов.

Следует учесть, что 88,5% ($n=407$) опрошенных знали об имеющихся проблемах со здоровьем. У 10,4% ($n=48$) прошедших медосмотр респондентов в ходе медосмотра выявлены патологии, о

которых респондентам ранее было не известно. На вопрос о том, выявились ли во время медицинского осмотра новые проблемы со здоровьем, о которых обучающиеся не знали в 15,2% (n=70) случаев ответили утвердительно.

На собственный взгляд, этот результат является показателем качественно проведенного медицинского осмотра.

Таблица 1. Распределение ответов респондентов на вопросы анкетирования

Вопрос \ Ответ	Абсолютное число	Относительное число (%)	95% Доверительный интервал
1. Насколько Вы удовлетворены организацией проведенного бесплатного медицинского осмотра в рамках ФИП?			
Удовлетворен (а)	270	58,7	54,2-63,2
Не удовлетворен (а)	55	12,0	9,0-14,9
Затрудняюсь ответить	133	28,9	24,8-33,1
2. До медицинского осмотра знали ли Вы об имеющихся проблемах со здоровьем?			
Да	407	88,5	85,6-91,4
Нет	48	10,4	7,6-13,2
3. Выявили ли во время медицинского осмотра проблемы со здоровьем, о которых Вы не знали?			
Да	70	15,2	11,9-18,5
Нет	388	84,3	81,0-87,7
4. Считаете ли Вы, что информация о Вашем здоровье, полученная в ходе медицинского осмотра поможет Вам далее сохранить здоровье и избежать хронические формы заболевания?			
Да	293	63,7	59,3-68,1
Нет	164	35,7	31,3-40,0
5. Будете ли Вы следовать рекомендациям узких специалистов Университета, проводивших медицинский осмотр?			
Да	383	83,3	79,8-86,7
Нет	73	15,9	12,5-19,2
6. Хотели бы в следующем году повторно стать участником бесплатного медицинского осмотра?			
Да	333	72,4	68,3-76,5
Нет	122	26,5	22,5-30,6

Примечание: 95% Доверительный интервал – 95% доверительный интервал экстенсивного показателя частоты ответов респондентов на вопросы анкетирования, $p < 0,05$

В 63,7% случаев (293 человека) считают, что информация о здоровье, полученная в ходе медицинского осмотра поможет далее сохранить здоровье и избежать хронических форм заболевания, 83,3% (n=383) обучающихся готовы следовать рекомендациям узких специалистов университета, проводивших медицинский осмотр, что достоверно больше 15,9% (n=73) опрошенных, которые пока не готовы следовать лечебно-профилактическим мероприятиям. Повторно стать участником бесплатного медицинского осмотра согласны стать 72,4% (333 человека) опрошенных. Полученные результаты являются показателем высокого качества и востребованности предоставленной медицинской услуги в рамках научно-практического проекта «ЗДОРОВЬЕ первокурсника – ЗДОРОВЬЕ врача – ЗДОРОВЬЕ нации!». Результаты формирования групп здоровья в рамках проведенного медицинского осмотра приведены в табл. 2.

Таким образом все обучающиеся первого курса, прошедшие медосмотр распределены по группам здоровья. Также выделены группы риска по отдельным нозологиям, которые будут наблюдаться специалистами последующие 5 лет реализации проекта. В специальную и освобожденную группы от занятий физической культурой и спортом вошли 22,9% (n=170) и 2,0% (n=15) обучающихся соответственно, что не расходится с количеством лиц у которых выявлены нарушения здоровья.

Таблица 2. Распределение лиц, прошедших медицинский осмотр (n=743) по группам здоровья

Факультет	Прошло мед. комиссию		Основная мед. группа		Подготовит. мед. группа		Специальная мед. группа		Освобожденные	
	Абсолютное число	Относительное число (%)	Абсолютное число	Относительное число (%)	Абсолютное число	Относительное число (%)	Абсолютное число	Относительное число (%)	Абсолютное число	Относительное число (%)
Лечебный	360	48,5	118	15,9	159	21,4	79	10,6	4	0,5
Педиатрический	157	21,1	46	6,2	64	8,6	43	5,8	4	0,5
Стоматологический	137	18,4	45	6,1	56	7,5	31	4,2	4	0,5
Фармацевтический	44	5,9	14	1,9	17	2,3	10	1,3	3	0,4
Психолого- социальный	17	2,3	7	0,9	6	0,8	4	0,5	0	0,0
Медико-биологического и гуманитарного образования	28	3,8	7	0,9	18	2,4	3	0,4	0	0,0
Всего	743	100,0	237	31,9	320	43,1	170	22,9	15	2,0

Помимо врача-терапевта медицинский осмотр проводился узкими специалистами врачом спортивной медицины, кардиологом, травматологом-ортопедом, педиатром, офтальмологом, гинекологом с использованием комплексной диагностики с целью выявления причинно-следственных связей развития как болезней зависимости, так и их осложнений. Были проведены исследования: ЭКГ, ультразвуковая денситометрия, мазок на флору и онкоцитологию, проверка остроты зрения и поля зрения, измерение внутриглазного давления, исследование на щелевой лампе.

Таблица 3. Распределение выявленных болезней в ходе медосмотра по МКБ-10

МКБ-10	Абсолютное число	Относительное число (%)	95% доверительный интервал
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00-M99)	51	6,9	5,0-8,7
Болезни глаза и его придаточного аппарата (H00-H59)	51	6,9	5,0-8,7
Болезни системы кровообращения (I00-I99)	31	4,2	2,7-5,6
Болезни органов дыхания (J00-J99)	24	3,2	2,0-4,5

Примечание: 95% Доверительный интервал – 95% доверительный интервал экстенсивного показателя частоты распределения выявленных болезней в ходе медосмотра по МКБ-10, $p < 0,05$

Среди выявленных диагнозов при обследовании лидирующую позицию занимают по МКБ-10 (табл. 3) – болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани 6,9% (51 человек) и болезни глаза и его придаточного аппарата 6,9% (51 человек). В сентябре 2021 и 2022 гг. на начале реализации третьего этапа проекта уже проведен повторных осмотр студентов из выявленных групп риска, даны рекомендации по дальнейшему ведению заболевания и профилактике.

Заключение

Результаты опроса удовлетворенности обучающихся СГМУ с целью оценки новых инновационных технологий медицинских осмотров в ходе реализации инновационного проекта «ЗДОРОВЬЕ первокурсника – ЗДОРОВЬЕ врача – ЗДОРОВЬЕ нации!» показали высокую степень оценки проведенного исследования. Более половины респондентов удовлетворены организацией проведенного бесплатного медицинского осмотра в рамках ФИП. Информация о здоровье, полученная в ходе медицинского осмотра поможет далее сохранить здоровье и избежать хронических форм заболевания [5].

Выявленные группы риска способствуют дальнейшей работе узких специалистов со студентами [6]. В ходе реализации проекта будет проведено проектирование, разработка и внедрение моделей индивидуальных подходов к здоровьесбережению. Принцип комплексного подхода в профилактике, ранней диагностики хронических неинфекционных заболеваний, используемый в реализации проекта с привлечением высококвалифицированных специалистов, позволит создать дополнительные условия для реализации основных государственных программ по здоровьесбережению среди молодежи.

Литература (references)

1. Минченкова Е.А., Густоварова Т.А., Киракосян Л.С., Крикова А.В., Дмитриева Е.В. Федеральная инновационная площадка: репродуктивное здоровье девушек-студенток медицинского университета в современных условиях / Е.А. Минченкова, Т.А. Густоварова, Л.С. Киракосян, А.В. Крикова, Е.В. Дмитриева // *Consilium Medicum*. – 2022. – Т.24, №7. – С. 485-489. [Minchenkova E.A., Gustovarova T.A., Kirakosyan L.S., Krikova A.V., Dmitrieva E.V. *Consilium Medicum*. *Consilium Medicum*. – 2022. – V.24, N7. – P. 485-489. (in Russian)]
2. Дмитриев М.В., Андреев В.А., Дмитриева Е.В. и др. Федеральная инновационная площадка: изучение склонности обучающихся в медицинском университете к аддиктивному поведению / М.В. Дмитриев, В.А. Андреев, Е.В. Дмитриева, А.В. Крикова, А.А. Кожурина, Р.С. Козлов // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2021. – Т.20. – №3. – С. 179-185. [Dmitriev M.V., Andreev V.A., Dmitrieva E.V. et al. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. – 2021. – V.20. – N3. – P. 179-185. (in Russian)]
3. Сухарукова О.В., Охупкина Л.П., Кожурина А.А., и др. Состояние здоровья студентов-первокурсников в медицинском вузе / О.В. Сухарукова, Л.П. Охупкина, А.А. Кожурина, В.А. Милягин, Е.В. Дмитриева, А.В. Крикова, А.В. Голуб, Л.С. Киракосян, А.А. Луговая, В.М. Зайцева // *Смоленский медицинский альманах*. – 2020. – №4. – С. 132-134. [Suharukova O.V., Okhupkina L.P., Kozhurina A.A., et al. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. – 2020. – N3. – P. 179-185. (in Russian)]
4. Борздова Т.В. Основы статистического анализа и обработка данных с применением Microsoft Excel: учеб. пособие / Т. В. Борздова. – Минск: ГИУСТ БГУ, 2011. – 75 с. [Borzdova T.V. *Uchebnoe posobie*. *Training manual*. – 2011. – 75 p. (in Russian)]
5. Глыбочко П.В., Есауленко И.Э., Попов В.И., Петрова Т.Н. Здоровье студентов медицинских вузов России: проблемы и пути их решения / П.В. Глыбочко и соавт. // *Сеченовский вестник*. – 2017. – №2(28). – С. 4-11. [Glybochko P.V. *Sechenovskij vestnik*. *Sechenov Herald*. – 2017. – N 2(28). – P. 4-11. (in Russian)]
6. Петров Ю.А. Информированность студентов медицинского вуза в вопросах контрацепции // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2016. – № 5-5. – С. 751-753. [Petrov YU.A. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij*. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. – 2016. – N5-5. – P. 751-753. (in Russian)]

Информация об авторах

Масляный Алексей Сергеевич – студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vernulas@mail.ru

Несмачная Василиса Андреевна – студентка 2 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vernulas@mail.ru

Зайцева Вера Михайловна – кандидат психологических наук, доцент кафедры иностранных языков, начальник международного управления ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: verazaytseva@yandex.ru

Дмитриева Елена Владимировна – старший преподаватель кафедры физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vernulas@mail.ru

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЮБИЛЕИ

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.33 EDN: XVENZC

К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ ОСНОВАНИЯ КАФЕДРЫ ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ СМОЛЕНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Бекезин В.В., Шаробаро В.Е., Васильева И.А., Пересецкая О.В., Дружинина Т.В., Муравьев А.А., Козлова Е.Ю., Королева А.Е.

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

Резюме

Статья посвящена 100-летней годовщине со дня основания кафедры детских болезней в Смоленском государственном медицинском университете. Изложена богатая история кафедры во временном аспекте, представлены достижения сегодняшнего дня и перспективы развития кафедры.

Ключевые слова: Смоленский государственный медицинский университет, кафедра детских болезней, юбилей (100-летие)

TO THE 100th ANNIVERSARY OF THE FOUNDATION OF THE DEPARTMENT OF CHILDREN'S DISEASES OF THE SMOLENSK STATE MEDICAL UNIVERSITY

Bekezin V.V., Sharobaro V.E., Vasilyeva I.A., Peresetskaya O.V., Druzhinina T.V., Muravyev A.A., Kozlova E.Yu., Koroleva A.E.

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

Abstract

The article is devoted to the 100th anniversary of the foundation of the Department of Children's Diseases at Smolensk State Medical University. The rich history of the department in the temporal aspect is described, the achievements of today and the prospects for the development of the department are presented.

Keywords: Smolensk State Medical University, Department of Children's Diseases, anniversary (100th anniversary)

В 2023 г. кафедре детских болезней лечебного и стоматологического факультетов Смоленского государственного медицинского университета исполняется 100 лет. История кафедры тесно и неразрывно связана с историей нашей ALMA MATER – Смоленским государственным медицинским институтом, а затем Смоленской государственной медицинской академией и университетом. История кафедры – это одна из ярких летописных страниц в жизни вуза. Кафедра явилась колыбелью для создания кафедр педиатрического факультета академии, многие ее выпускники (клинические ординаторы и аспиранты) по сегодняшний день успешно трудятся как в Смоленском медицинском университете, так и в практическом здравоохранении Смоленской области и других регионов России [5, 6].

Период создания и становления кафедры (1923-1934 гг.)

Первым заведующим кафедрой был профессор В.А. Леонов (1923-1924 гг.), который с 1924 года возглавил кафедру детских болезней на медицинском факультете Белорусского государственного университета, а позднее стал заслуженным деятелем науки и действительным членом АН Белорусской ССР.

После ухода профессора В.А. Леонова кафедру возглавил профессор В.П. Жуковский (1924-1929 гг.). Ассистентами в этот период на кафедре работали Е.Н. Хохол, впоследствии заведующая кафедрой детских болезней Киевского медицинского института, действительный член АМН СССР; Э.Н. Подвальный, И.Г. Лифшиц, позднее возглавлявший кафедру детских болезней

Челябинского медицинского института. В 1929-1931 гг. заведующим кафедрой был профессор Н.М. Фришман – ученик и последователь профессора А.А. Киселя.



Профессор В.А. Леонов

После перехода профессора Н.М. Фришмана в Харьковский медицинский институт кафедру в г. Смоленске возглавил в 1931-1932 гг. доцент В.С. Вайль, который оставил ее в связи с переходом в Ленинград в Военно-медицинскую академию на кафедру академика М.С. Маслова. После В.С. Вайля кафедрой заведовал профессор Н.Р. Шастин (1932-1934 гг.) – ученик и последователь профессора Н.И. Красногорского. Ассистентами в этот период были И.М. Островская (до 1933 г.), И.П. Манькина, Н.А. Вакар, Г.Д. Голованова, С.Г. Гиммельфарб, А.Т. Петряева (до 1934 г.).



Профессор А.Т. Петряева

Период дальнейшего становления и развития кафедры (Петряевский довоенный и послевоенный период (1934-1970 гг.), 70-е годы под руководством М.Н. Пацевич, 30-летний период кафедры под руководством В.Е. Шаробаро)

В последующие годы значительный вклад в развитие кафедры внесли профессор, заслуженный деятель науки РФ Анна Тимофеевна Петряева [1] – заведующая кафедрой с 1934 года по 1970 год, доцент Пацевич Маргарита Николаевна – заведующая кафедрой с 1970 года по 1980 год, а также профессор, заслуженный врач РФ, почетный профессор Смоленской государственной медицинской академии Валентина Егоровна Шаробаро – заведующая кафедрой с 1980 года по 2012 год [3-6].

В послевоенные годы на кафедре работали: ассистенты С.Г. Гиммельфарб (с 1948 г. доцент кафедры), Г.Д. Голованова (до 1963 г.), Р.П. Поз (до 1956 г.), Э.М. Ханина (1948-1954 гг.); ассистент, а затем доцент Н.И. Фомина (1953-1982 гг.), М.Н. Пацевич (1954-1966 гг. - ассистент, 1969-1970 гг. – доцент), ассистент Г.А. Будько (1956-1980 гг.), А.Г. Грачева (1953-1956 гг. –

ассистент, 1956-1970 гг. – доцент), ассистент В.И. Степанова (1966-1993 гг.), ассистент В.А. Ваганов (1973-2002 гг.), ассистент В.И. Сушкова (1993-1996 гг.), доцент Т.Г. Степина (1988-2005 гг.), ассистент к.м.н. А.И. Козлова.



Коллектив кафедры в 1967 г.: 1 ряд – доцент А.Г. Грачева, проф. А.Т. Петряева, доцент С.Г. Гиммельфарб; 2 ряд – ассистенты: Н. И. Фомина, Г.А. Будько, М.Н. Пацевич, В.И. Степанова

Первыми аспирантами в послевоенные годы на кафедре были Асмоловская Л.В., Голованова В.В., Дубасова Е.П. и Козлова А.И., которые после защиты кандидатских диссертаций длительное время работали ассистентами и доцентами педиатрических кафедр нашего вуза.

Заслуженный деятель науки РСФСР Анна Тимофеевна Петряева за годы руководства кафедрой детских болезней воспитала достойную плеяду своих учеников, она является основоположником Смоленской педиатрической школы, благодаря ее организаторским способностям в Смоленском государственном медицинском институте был открыт педиатрический факультет.

Антонина Георгиевна Грачева после завершения работы на кафедре работала заместителем министра здравоохранения РСФСР (с 1980 по 1990 гг.), является почетным профессором Смоленской государственной медицинской академии (2007 г.).

Шарбаро Валентина Егоровна продолжила дело своих учителей и на протяжении 30 лет сохраняла на кафедре традиции отечественной школы медицинского образования, активно участвовала в решении организационно-методических вопросов обучения студентов факультета иностранных учащихся (в том числе на английском языке); является заслуженным врачом РФ, почетным профессором Смоленской государственной медицинской академии (2012 г.).



Профессор В.Е. Шарбаро (заведующая кафедрой с 1980 по 2012 г.)

Направления научных исследований кафедры за свою историю были разнообразными, о чем свидетельствуют и темы защищенных диссертаций аспирантов и сотрудников. Среди них: «Терморегуляция у детей раннего возраста в зависимости от степени нарушения питания» (Н.А. Вакар, кандидатская диссертация, 1939 г.); «О распространении витамина «С» в организме и его роль в физиологии и патологии детского возраста» (А.Т. Петряева, докторская диссертация, 1937 г.); «Клиническое значение исследования желчной функции печени» (С.Г. Гиммельфарб, кандидатская диссертация, 1941 г.); «Клинические проявления аллергического (экссудативно-катарального) диатеза в зависимости от функционального состояния физиологической системы соединительной ткани» (В.Е. Шарбаро, докторская диссертация, 1981 г.); «Зависимость клинических проявлений аллергического (экссудативно-катарального) диатеза от состояния клеточных мембран» (Л.П. Жаркова, кандидатская диссертация); «Роль перекисных процессов в патогенезе септических состояний у детей раннего возраста» (Н.В. Машкова, кандидатская диссертация); «Состояние активности основных желез внешней и внутренней секреции и процессов перекисного окисления липидов при рахите» (В.Н. Костюченкова, кандидатская диссертация); «Прогнозирование тяжести и течения клинических проявлений атопического диатеза у детей по данным клинико-иммунологических показателей» (Л.А. Сорокина, кандидатская диссертация, 1998 г.), «Клинико-иммунологические показатели у детей раннего возраста при тимомегалии» (В.Н. Григорьева, кандидатская диссертация, 2002 г.); «Влияние неблагоприятных ante- и постнатальных факторов на формирование и течение бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста» (И.А. Васильева, кандидатская диссертация, 2003 г.); «Значение показателей иммунной системы в прогнозировании течения пиелонефрита у детей» (Е.П. Ивлева, кандидатская диссертация, 2006 г.); «Клинико-иммунологические особенности течения острых респираторных заболеваний с бронхообструктивным синдромом у детей раннего возраста, ассоциированных с хламидийной и микоплазменной инфекциями» (В.В. Соколовская, кандидатская диссертация, 2012 г.); «Сравнительная характеристика артериальной гипертензии «белого халата» и «истинной» артериальной гипертензии у детей и подростков на фоне ожирения, оптимизация врачебной тактики» (Факих Ибрахим Мунир, кандидатская диссертация, 2014 г.); «Особенности структурно-функционального состояния почек у детей подросткового возраста с ожирением» (Козлова Елена Юрьевна, кандидатская диссертация, 2018 г.); «Оптимизация антимикробной фармакотерапии и специфической профилактики пневмококковых инфекций у детей первых 5 лет» (Муравьев Александр Алексеевич, кандидатская диссертация, 2019 г.) и др.

Развитие кафедры на современном этапе с 2012 года по настоящее время

Профессорско-преподавательский состав кафедры в период с 2012 по 2014 гг. состоял из 5 сотрудников: заведующий кафедрой – д.м.н., профессор Владимир Владимирович Бекезин (зав. кафедрой с 2012 г.), профессор кафедры – заслуженный врач Российской Федерации Шарбаро Валентина Егоровна и 3 ассистента (кандидаты медицинских наук): Васильева Ирина Александровна (с 1983 г.), Сорокина Лариса Анатольевна (с 1997 г.), Ивлева Елена Петровна (с 2002 г.).



Коллектив кафедры в 2013 г.: Факих Ибрахим Мунир (аспирант), Бекезин В.В. (зав. кафедрой), Шарбаро В.Е. (профессор), ассистенты, к.м.н. – Сорокина Л.А., Ивлева Е.П., Васильева И.А. (слева направо)

Коллектив кафедры на сегодняшний день претерпел изменения (рис. 6, рис. 7), в его состав вошли 3 доцента – кандидат медицинских наук Пересецкая Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук Дружинина Татьяна Викторовна и кандидат медицинских наук Муравьев Александр Алексеевич (по внутреннему совместительству), а также 2 ассистента – кандидат медицинских наук Козлова Елена Юрьевна (по внешнему совместительству) и Королева Анна Евгеньевна. С 2020 года старшим лаборантом кафедры работает Мерляк Анна Николаевна.



Коллектив кафедры в 2016 г.: 1-й ряд – Короткая Н.Н., Козлова Е.Ю. (аспиранты), 2-й ряд – Дружинина Т.В. (доцент), Васильева И.А. (ассистент), Шаробаро В.Е. (профессор), Бекезин В.В. (зав. кафедрой), Пересецкая О.В. (доцент)



Коллектив кафедры в 2023 г.: 1-й ряд – Шаробаро В.Е., Васильева И.А., Пересецкая О.В.; 2-й ряд – Королева А.Е., Бекезин В.В., Муравьев А.А., Дружинина Т.В.

Клиническими базами кафедры являются стационар №1 на 80 коек (г. Смоленск, ул. Октябрьской революции, д.16; рис. 8) и поликлиника №2 ОГБУЗ ДКБ г. Смоленска. На протяжении многих лет (до 2021 г.) главным врачом лечебного учреждения являлась заслуженный врач РФ, к.м.н., доцент

Олейникова Валентина Михайловна. С 2021 года руководит ОГБУЗ ДКБ г. Смоленска Демина Елена Геннадьевна. Коллектив кафедры в тесном взаимодействии с практическими врачами успешно осуществляет лечебно-консультативную работу, проводит рецензирование историй болезни, участвует совместно с учреждениями здравоохранения в научно-практических и патологоанатомических конференциях.



Стационар №1 ОГБУЗ ДКБ г. Смоленска – клиническая база кафедры детских болезней лечебного и стоматологического факультетов, 2022 г.

Основная задача кафедры – образовательная деятельность: на кафедре проходят обучение по дисциплине «Педиатрия» студенты 4 и 5 курсов лечебного и стоматологического факультетов, студенты 4 и 5 курсов факультета иностранных учащихся (по специальности «Лечебное дело»); а также студенты 4 и 5 курсов факультета медико-биологического и гуманитарного образования (по специальности «Сестринское дело» (до 2020 г.), по специальности «Медицинская биохимия» (с 2021 г.)).

Научно-исследовательская работа занимает достойное место в жизни кафедры: за период с 2012 по 2023 годы были защищены 4 кандидатские диссертации. Сегодня на кафедре завершается выполнение научно-исследовательской работы (НИР) 1 очного аспиранта (Королева А.Е.) и 1 соискателя ученой степени доктора медицинских наук (доцент Пересеца О.В.). До 2019 года ежемесячно на базе кафедры проводились заседания регионального отделения Союза Педиатров России (председатель СО СПР до 2019 г. – профессор Шаробаро В.Е.). Научные результаты коллектива кафедры докладываются на Всероссийских и Международных конференциях и конгрессах (Съезд Педиатров России, конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии», «Детская кардиология», «Артериальная гипертензия/ Эндотелиальная дисфункция» (Республика Беларусь), «Окислительный стресс и антиоксиданты» и др.) - до 6-7 докладов в год. С 2014 года коллектив кафедры организует и проводит ежегодно межрегиональную научно-практическую конференцию с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии, неонатологии и детской эндокринологии» («Петряевские педиатрические чтения»). По итогам научной работы за период 2012-2023 гг. в Смоленской государственной медицинской академии (университете) – кафедра регулярно награждалась дипломом лауреата конкурса (2012, 2013, 2014, 2015, 2016 гг.). В 2020 юбилейном году коллектив кафедры был награжден дипломом и кубком за I место в конкурсе «Лучшая клиническая кафедра по итогам научно-исследовательской работы за 2015-2019 гг.». В 2020-2022 годах коллектив кафедры успешно выполнял научный проект на тему «Разработка персонализированных программ донозологической диагностики и первичной профилактики артериальной гипертензии у детей школьного возраста – современный подход к снижению кардиоваскулярных рисков у взрослых» в рамках реализации государственного задания Минздрава России для университета на прикладные исследования.

В период с 2012 года по настоящее время кафедрой были изданы/переизданы: справочник «Неотложные состояния у детей» (под редакцией проф. В.Е. Шаробаро; изд-во: Бином. Лаборатория знаний, М., 2022. – 640 с.), руководство «Боль» (под редакцией проф. Шаробаро В.Е. и соавт.; изд-во: Бином. Лаборатория знаний, М., 2023. – 408 с.); монография «Ожирение в детском возрасте. Ранняя профилактика метаболических и сердечно-сосудистых рисков» (2016 г.) и монография «Ранняя диагностика и первичная профилактика состояний, ассоциированных с детским ожирением» (2021 г.) под редакцией проф. В.В. Бекезина и заслуженного деятеля науки РФ Л.В. Козловой. Также в этот период сотрудники кафедры оформили в Роспатенте 15 результатов интеллектуальной деятельности, получив 6 патентов на изобретение и 9 свидетельств о регистрации баз данных.

Активное участие в научно-исследовательской деятельности кафедры принимают студенты и молодые ученые (рис. 9). До 60-70 студентов лечебного факультета участвуют в работе студенческого научного кружка (СНК) на кафедре (научный руководитель СНК – ассистент, к.м.н. И.А. Васильева). С 2012 года в рамках кружка проводится ежегодная студенческая олимпиада по дисциплине «Педиатрия» и представлена самостоятельная секция в рамках ежегодной студенческой и молодых ученых научно-практической конференции (с 2013 года - Всероссийская конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы науки XXI века»). В 2020 году СНК и коллектив кафедры были награждены дипломом за I место в юбилейном конкурсе «История студенческого научного кружка – история университета» [2].



Коллектив кафедры и студенческий научный кружок, 2013 г.

Перспективы развития кафедры неразрывно связаны с перспективами развития университета в целом. В связи с переходом на обучение по новым ФГОС (в соответствии с утвержденными профессиональными стандартами) и ростом числа обучающихся в университете увеличивается учебная нагрузка по дисциплине «Педиатрия» на лечебном и стоматологическом факультетах и факультете иностранных учащихся. С 2021 года коллектив кафедры начал преподавание по дисциплине «Педиатрия» у студентов по специальности высшего образования «Медицинская биохимия» (специалитет). В дальнейшем будет расширяться и модернизироваться интеробразование в ВУЗе, меняться подход к внутривузовской науке. Все это предъявляет повышенные требования к профессорско-преподавательскому составу кафедры, планирует расширение ее материально-технической базы и дальнейшее увеличение кадрового состава. Несмотря на имеющиеся трудности, коллектив кафедры с оптимизмом смотрит в будущее и надеется успешно решать предстоящие задачи.

Коллектив кафедры детских болезней лечебного и стоматологического факультетов помнит и чтит вклад в развитие кафедры наших ветеранов - многих, к сожалению, ушедших от нас в последние годы (Ваганов В.А., Степина Т.Г., Степанова В.И. и др.; рис. 10) и тех, кто продолжает работать в других подразделениях вуза или других организациях (Жаркова Л.П., Костюченкова В.Н., Сорокина Л.А., Ивлева Е.П. и др.). Низкий поклон нашим ветеранам! Коллектив кафедры также выражает благодарность администрации

Смоленского государственного медицинского университета и руководству клинической базы за понимание и постоянную поддержку!



В.А. Ваганов и Т.Г. Степина в гостях на кафедре, 2013 г.

Литература (references)

1. Анна Тимофеевна Петряева – ученый, педагог и основоположник Смоленской педиатрической школы / Отв. ред. В.В. Бекезин, В.Е. Шаробаро. – Смоленск: Смоленская городская типография, 2014. – 156 с. [*Anna Timofeevna Petryaeva – uchenyj, pedagog i osnovopolozhnik Smolenskoj pediatricheskoj shkoly / Otv. red. V.V. Bekezin, V.E. Sharobaro. – Smolensk, 2014. – 156 p. (in Russian)*]
2. История студенческого научного общества Смоленского государственного медицинского университета: вчера, сегодня, завтра. Справочное издание. Под ред. чл.-кор. РАН Р.С. Козлова. – Смоленск, 2022. – С. 92-97. [*Istoriya studencheskogo nauchnogo obshchestva Smolenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta: vchera, segodnya, zavtra. Spravochnoe izdanie. Pod red. chl.-kor. RAN R.S. Kozlova. – Smolensk, 2022. – P. 92-97. (in Russian)*]
3. Кафедра детских болезней лечебного и стоматологического факультетов (к 95-летию со дня основания) // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – №3. – С. 234-239. [*Kafedra detskikh boleznej lechebnogo i stomatologicheskogo fakul'tetov (k 95-letiyu so dnya osnovaniya) // Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. – Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2018. – №3. – P. 234-239. (in Russian)*]
4. Профессор Валентина Егоровна Шаробаро (к 75-летию со дня рождения) // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2011. – №4. – С.11-12. [*Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2011. – №4. – P.11-12. (in Russian)*]
5. Смоленская государственная медицинская академия – наша судьба и наша история. – Смоленск: Изд-во «Мажента», 2010.- 232 с. [*Smolenskaya gosudarstvennaya medicinskaya akademiya – nasha sud'ba i nasha istoriya.- Smolensk: Izd-vo «Mazhenta», 2010. – 232 p. (in Russian)*]
6. Юбилейные и знаменательные даты истории СГМА 2013 г. – Вып.8. – Смоленск, 2012. – 90 с. [*Yubilejnye i znamenatel'nye daty istorii SGMA 2013 g. – Vyp.8. – Smolensk, 2012. – 90 p. (in Russian)*]

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.34 EDN: ZBSMFL

**ИСТОРИЯ СТАНОВЛЕНИЯ И РАЗВИТИЯ НАУЧНОГО СТУДЕНЧЕСКОГО КРУЖКА
НА КАФЕДРЕ ПРОПЕДЕВТИКИ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ СГМУ**
(к 100-летию создания кафедры)

**THE HISTORY OF THE FORMATION AND DEVELOPMENT OF THE SCIENTIFIC STUDENT
SOCIETY AT THE DEPARTMENT OF PROPAEDEUTICS OF INTERNAL MEDICINE OF SMOLENSK
STATE MEDICAL UNIVERSITY**
(to the 100th anniversary of the creation of the department)

Важную роль в формировании клинического мышления и профессиональной подготовки будущего специалиста играет научный студенческий кружок (НСК). Он является одним из первых этапов подготовки научных и педагогических кадров вуза, а также квалифицированных врачей практического здравоохранения. Конкретных сведений о научном студенческом кружке кафедры пропедевтики внутренних болезней за довоенный период нет, хотя известно, что терапевтические кружки, в которых занимались студенты 3-5 курсов, начали возникать с первых лет создания терапевтических кафедр медицинского факультета Смоленского государственного университета [3]. В послевоенные годы (с 1944 по 1960 гг.) под руководством зав. кафедрой доцента Зинаиды Андреевны Горбунковой ежегодно работали 2-3 студенческих кружка. Кружковцы углубляли знания по изучаемому предмету, тщательно осваивали методики врачебного исследования больных. К сожалению, детальных сведений о научной деятельности этих кружков до наших дней не сохранилось.



Доцент З.А. Горбункова



Профессор Е.И. Зайцева

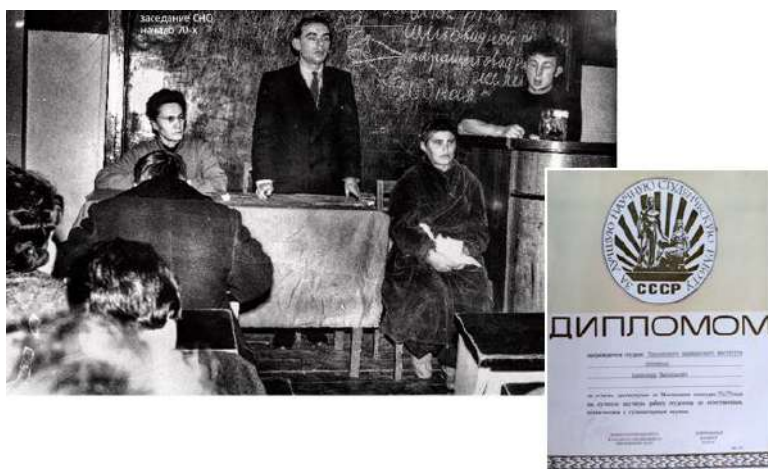
С 1960 г. по 1992 г. кафедрой руководила д.м.н. профессор Елена Ивановна Зайцева. Она заботилась не только о развитии материальной базы клиники, но и о совершенствовании учебного процесса, уделяя большое внимание развитию научного студенческого кружка.



Слева: профессор Е.И. Зайцева и будущий профессор В.А. Милягин (1-е заседание НСО в 1964-1965 уч. году). Справа: профессор Е.И. Зайцева с членами НСО института (середина 1960-х гг.)

В течение восьми лет Елена Ивановна была руководителем научного студенческого общества (НСО) института (1959-1967 гг.).

Под руководством профессора Е.И. Зайцевой активно шла подготовка студенческих докладов по разным вопросам терапии. На заседаниях научного студенческого кружка демонстрировались наиболее интересные клинические случаи и диагностически сложные больные. Основные научные интересы Е.И. Зайцевой, как и ее учеников, были сконцентрированы на различных актуальных вопросах гастроэнтерологии. Кружковцы также уделяли огромное внимание вопросам диагностики заболеваний органов пищеварения. Занимаясь в научных студенческих кружках на клинической кафедре, студенты не только приобщались к научной работе, но и развивали навыки общения с пациентами.



Заседание НСК (начало 1970-х гг.). Диплом студента А.В. Литвинова – победителя Всесоюзного конкурса 1976-1977 уч. года

Студенты-кружковцы участвуя в научно-исследовательской работе, выступали с докладами не только на научных студенческих конференциях СГМИ, но и на республиканских и союзных студенческих конференциях, занимали призовые места. Результаты исследований публиковались в сборниках трудов института. С 1978 г. ежегодно проводились 1-2 учебно-методические конференции по наиболее трудным разделам диагностики в терапевтической клинике, по вопросам медицинской деонтологии, актуальным проблемам, связанным с табакокурением и употреблением алкоголя. Кружковцы привлекались к обходам больных вместе с ассистентами, что помогало им осваивать азы профессиональной деятельности, знакомиться с работой медицинского персонала, изучать методику лечебных манипуляций.



Слева: профессор Е.И. Зайцева с сотрудниками кафедры и студентами-кружковцами (1970-е гг.). Справа: руководители НСК кафедры пропедевтики внутренних болезней: И.И. Турскова, Р.С. Богачев, В.Г. Подопригорова, Л.С. Хибин (первый ряд, слева направо)

Все формы работы кружка были направлены на углубление знаний студентов, приобретение и совершенствование навыков физического исследования больного, формирование элементов клинического мышления, воспитание в соответствии с требованиями медицинской этики и деонтологии. Подготовка научных докладов помогала кружковцам приобретать и навыки работы с научной литературой. Большое значение имели участие членов кружка в разработке рационализаторских предложений, выступления на внутриклинических и областных конференциях врачей.

За период с 1960 по 1985 г. в НСК на кафедре занимались 1565 студентов. Выполнили научно-исследовательскую работу 396 обучающихся. Результатом этой непростой, но интересной работы явились 165 оригинальных докладов кружковцев на итоговых студенческих конференциях института. Многие из этих работ были отмечены дипломами, грамотами, премиями, а их авторы выступали с докладами на научных конференциях в Москве, Ленинграде, Минске, Риге, Одессе, Куйбышеве, Ярославле, Витебске и других городах страны. Работа кафедрального научного студенческого кружка неоднократно отмечалась Почетными грамотами института.

Многим кружковцам приобретенные знания помогли в первые годы врачебной деятельности. Непосредственными руководителями научного студенческого кружка на кафедре в те годы были Л.Л. Рязанова, В.В. Тимофеева, Л.С. Хибин, Р.С. Богачев, И.И. Турскова.

Профессор Леонид Семенович Хибин в течение нескольких лет руководил научным студенческим обществом института. А в 1992 г. Леонид Семёнович возглавил кафедру пропедевтики внутренних болезней. Под его руководством проходило дальнейшее развитие и совершенствование работы научного студенческого кружка. Ежемесячно проводились заседания кружка, на которых рассматривались методы физического исследования пациентов, активно обсуждались вопросы этиологии, патогенеза, клинической картины и диагностики различных заболеваний.



Профессор Л.С. Хибин

Студенты с большим интересом занимались научно-исследовательской работой, а после её завершения выступали с итоговыми докладами на студенческих научных конференциях института. Лучшие студенты направлялись с докладами в другие вузы страны. Профессор Л.С. Хибин продолжал развитие традиций кафедры, уделяя наибольшее внимание вопросам гастроэнтерологии. На научных конференциях рассматривались вопросы клиники и диагностики язвенной болезни, хронических гепатитов и циррозов печени, поражений билиарной системы, новообразований желудочно-кишечного тракта. Ответственной за работу кружка в тот период была ассистент Вера Георгиевна Подопригорова, в дальнейшем – ассистент Елена Леонидовна Цева.

В 2007 г. профессор В.Г. Подопригорова возглавила кафедру и, продолжая ее традиции, уделяла особое внимание работе со студентами во внеаудиторное время. К активному участию в работе кружка всё больше привлекались студенты факультета иностранных учащихся (ФИУ). Помимо углубления знаний по пропедевтике внутренних болезней, обучающиеся на кафедре кружковцы изучали современные лабораторные и инструментальные методы диагностики. Выступления на итоговых конференциях студентов ФИУ придавало им статус международных. Руководителем научного студенческого кружка на кафедре пропедевтики внутренних болезней в те годы была ассистент Е.В. Иванишкина.

С 2012 г. кафедрой пропедевтики внутренних болезней руководит д.м.н. Елена Владимировна Иванишкина. Сохраняя и продолжая развитие лучших традиций и направлений работы предыдущих поколений руководителей и преподавателей кафедры, она уделяет внимание работе научного студенческого кружка. Работа в СНК, несомненно, способствует получению новой информации студентами, закреплению знаний программного материала, развитию их клинического мышления, умению работать с научной литературой, четко формулировать и грамотно излагать свои мысли, выступать перед аудиторией.

На заседаниях кружка проводится демонстрация больных или материалов историй болезни пациентов с редкой патологией, наблюдений из клинической практики с последующим их обсуждением. Студенты под руководством преподавателей кафедры выполняют и представляют не только теоретические работы с подробным освещением этиопатогенетических механизмов клинической картины, данных современных методов исследования и их роли в диагностике заболеваний в терапевтической клинике, но и работы с практической направленностью, изучая социально-клинические аспекты проявлений ряда заболеваний в современных условиях. Кружковцами представлены интересные доклады и фильмы, касающиеся истории кафедры пропедевтики внутренних болезней СГМУ, истории терапевтических школ, жизни и деятельности выдающихся клиницистов. Более глубоко, подробно с исторической справкой и демонстрацией фильмов представлены методы физического исследования пациентов. Завершается исследовательская работа студентов на кафедре пропедевтики внутренних болезней выступлением на итоговых научно-практических конференциях студентов и молодых ученых СГМУ и других вузов.

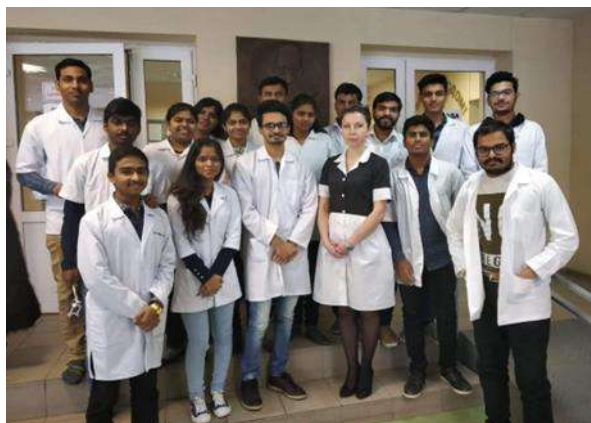


Студенческая научная конференция, 2016 г.

Интересные материалы по результатам научно-исследовательской работы студентов были опубликованы в известных медицинских журналах («Известия Российской Военно-медицинской академии», «Земский врач», «Вестник Смоленской государственной медицинской академии»), в материалах научно-практических конференций. Отвечали за работу кружка в этот период ассистенты Наталья Владимировна Ковалева и Татьяна Александровна Осипенкова.

В настоящее время ответственной за работу студенческого кружка является ассистент Марина Сергеевна Осипова. Руководят научно-исследовательской работой студентов все преподаватели кафедры. Заседания кружка проводятся ежемесячно, количество студентов, посещающих кружок, количество подготовленных и заслушанных докладов с каждым годом возрастает. В выборе темы научно-исследовательской работы студентам помогает научный руководитель, некоторые студенты сами определяют круг вопросов, которыми они хотели бы заниматься. Темы для научно-

исследовательской работы предлагаются конкретные и достаточно узкие, чтобы можно было закончить исследование в период обучения на кафедре.



Ассистент Т.А. Осипенкова со студентами ФИУ

Студенты отдают предпочтение индивидуально-групповой работе: 2-4 кружковца, выполняющие самостоятельные фрагменты исследования по одной тематике, образуют группу. Обучающиеся готовят доклады по предложенным темам и презентации, затем на заседаниях кружка выступают с подготовленными сообщениями, акцентируя внимание на наиболее важных вопросах. Лучшие работы, заслушанные на заседаниях кружка в течение года, представлены на Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века», которая традиционно проводится ежегодно в апреле.



Слева: студенты 301 гр. лечебного факультета – активные кружковцы (первый справа в последнем ряду Д.О. Гапонов, вторая – И.А. Жукова, подготовившие фильм, посвященный 95-летию создания кафедры), 2017 г. Справа: Доцент О.И. Удовикова с активными кружковцами 308 гр. лечебного факультета, 2018 г.

В апреле 2019 г. в рамках Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века» состоялось заседание секции «Терапия» на кафедре пропедевтики внутренних болезней. Было представлено 32 доклада, подготовленных 59 участниками под руководством сотрудников кафедры, и фильм «К 85-летию со дня рождения профессора Андрея Леонидовича Гребенева», выдающего клинициста, автора учебника «Пропедевтика внутренних болезней». Тематика докладов была разнообразной и включала актуальные вопросы гастроэнтерологии, пульмонологии, кардиологии и не только. Все участники были награждены грамотами, а авторы лучших работ – дипломами.

Важным направлением в работе стало изучение исторического наследия, знакомство с жизнью и научными достижениями основоположников отечественной медицины и ярких представителей зарубежных стран, ведь знание истории своей отчизны и своей специальности необходимо любому специалисту, поскольку оно является важной составной частью культуры человека. Знание истории своей специальности – это не только дань уважения прошлому, но и воспитание любви к своей профессии [5]. Многие студенты проявили особый интерес к работе в этом направлении, они не только представили интересные сообщения на заседаниях кружка и конференции, но и опубликовали свои работы в материалах международной конференции в Вашингтоне (2019 г.).



Сертификаты участников международной конференции 25 мая 2019 г., Вашингтон

Отдельные обучающиеся активно продолжают свою научно–исследовательскую деятельность на кафедре пропедевтики СГМУ, будучи уже студентами старших курсов. Наши активные кружковцы: М.Г. Баненис, М.В. Карук, Е.С. Загубная, Е.В. Акуленок, выступали с результатами своих исследований на международных научных конференциях и конгрессах в МГУ имени М.В. Ломоносова, в Варшаве, Берлине, Гродно, Минске, Витебске.



Сертификаты участников конференции и конгрессов в Москве, Варшаве, Берлине, Белоруссии

И это очень важно, поскольку работа в СНГ дает возможность не только раскрыть научный потенциал студентов, развиваться будущим специалистам, но и плодотворно сотрудничать с интересными людьми, представителями других вузов, других стран, содействовать укреплению и развитию межвузовских, международных связей обучающихся и молодых специалистов. В 2019–2022 уч. годах на кафедре пропедевтики внутренних болезней в НСК ежегодно занимались в среднем 40 студентов 3 курса лечебного факультета, отдельные студенты ФИУ.

Сотрудники кафедры продолжают уделять большое внимание разнообразию и совершенствованию форм работы кружка. В настоящее время некоторые студенты с большим интересом и энтузиазмом участвуют в создании фильмов по истории кафедры и не только, надеемся, что эта очень важная работа будет продолжаться.



Ассистенты М.С. Осипова (4-я слева), Е.С. Загубная (3-я справа) и доцент И.Н. Нанкевич с участниками X Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, 2022 г.

Несомненно, научно-исследовательская работа делает обучение студентов более интересным и разносторонним, побуждает к пытливости ума и смелости мысли, желанию непрерывно пополнять свои знания и расширять медицинский кругозор. Студенты, занимающиеся в научном кружке, как правило, успешно сдают курсовой экзамен. Многие из них продолжают научные исследования на старших курсах, а после окончания обучения в СГМУ пополняют не только практическое здравоохранение, но и преподавательские кадры.

Многие известные преподаватели нашего вуза начинали свой путь в науке с работы в научном студенческом кружке на кафедре пропедевтики внутренних болезней под руководством Е.И. Зайцевой: профессора В.А. Милягин, Л.С. Хибин, Г.А. Никитин, А.В. Литвинов, Р.С. Богачев, В.Г. Подопригорова; д.м.н. И.И. Турскова, доценты П.И. Подчеко, М.Г. Шпунтов и другие. Мы гордимся этим и надеемся, что из нынешних студентов-кружковцев вырастут новые светила медицины.

**Иванишкина Е.В., Удовикова О.И., Осипова М.С., Осипенкова Т.А.,
Нанкевич И.Н., Волк С.В., Загубная Е.С., Шевченко Р.В.**