

ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 23, №1*

2024





**ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ  
2024, Т.23, №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](mailto:dr.danandr@yandex.ru), [hypoxia@yandex.ru](mailto:hypoxia@yandex.ru)

16+

Дата выхода 15.03.2024 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. Минасов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Уфа); А.М. Миронов, докт. мед. наук, проф. (Италия, Милан); Д.С. Михалик, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); Т.Г. Морозова, докт. мед. наук, доц. (РФ, Смоленск); 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

- Шабанов П.Д., Лихтман Я.Б., Лебедев А.А. 5  
Дополнительный количественный метод оценки реакции самостимуляции латерального гипоталамуса, отражающей активность подкрепляющих систем головного мозга
- Горелов А.В., Плоскирева А.А., Музыка А.Д., 13  
Понежева Ж.Б., Углева С.В., Погорелова О.О., Омарова Х.Г., Николаева С.В., Усенко Д.В., Марьин Г.Г., Медведева Е.А. Иммунологическая эффективность вакцинопрофилактики коронавирусной инфекции
- Соколова Т.Ф., Фоминых С.Г., Шукиль Л.В., 21  
Разумовская А.А., Скотников А.С. Динамика этиологической структуры раневых инфекций и микробной оценки колонизации внутренних органов как предпосылки для совершенствования антибактериальной терапии
- Агаева Э.Н., Маллаева Р.М., Ханахмедова К.Ш. 29  
Влияние адаптогенов растительного происхождения на профессиональных спортсменов

#### ОБЗОРЫ

- Новиков В.Е. Фармакологическая нейропротекция при 35  
ишемических поражениях головного мозга (часть 1. Физиологические и патогенетические мишени для фармакологической нейропротекции)
- Новиков В.Е., Залеская А.Н., Пожилова Е.В. 48  
Современные подходы к фармакотерапии никотиновой зависимости

### КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

#### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Елистратов Н.Д., Ржевцева Е.Д., Цветная М.П., 58  
Сафонова К.А., Дехнич Н.Н.<sup>1</sup>, Пунин А.А. Выживаемость пациентов с COVID-19 при использовании различных лекарственных средств
- Игнатенко Г.А., Резниченко Н.А., Федулечев П.Н., 66  
Майлян Э.А. Полиморфные варианты гена рецептора витамина D при остеоартрите у женщин постменопаузального возраста
- Цымбал А.С., Карнаушкина М.А., Аришева О.С., 72  
Кобалава Ж.Д., Мирилашвили Т.Ш., Гармаш И.В., Струтынская А.Д.<sup>1</sup>, Милена Виверос. Клинико-функциональные маркеры гепатопульмонального синдрома у пациентов с циррозом печени
- Аршавская А.С., Агибалов Д.А., Базина И.Б., Козырев 82  
О.А., Молоткова С.А., Шилина А.А. Клинический случай инфаркта миокарда у женщины до 50 лет на фоне сахарного диабета
- Шестакова В.Н., Удовенко А.А., Сосин Д.В., Евсеев 89  
В.А., Глущенко В.А., Индюкова Е.Д., Лямец Л.Л. Показатели реоэнцефалографии детей, воспитывающихся в учреждениях социальной сферы, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию
- Сосин Д.В., Удовенко А.А., Шестакова В.Н., Евсеев 100  
В.А., Глущенко В.А., Индюкова Е.Д., Волкова Е.А., Лямец Л.Л. Показатели системы контроля уровня стресса у детей младшего школьного возраста, воспитывающихся в учреждениях социальной сферы, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию плода
- Богданьянц М.В., Безрукова Д.А., Шмелева А.Ю., 107  
Кривенко И.В., Закарьяева М.М., Минакова Г.М.

## CONTENTS

### MEDICO-BIOLOGICAL SCIENCES

#### ORIGINAL ARTICLES

- Shabanov P.D., Likhtman Ya.B., Lebedev A.A. Additional 5  
quantitative method for assessing the self-stimulation response of the lateral hypothalamus, reflecting the activity of the reinforcing systems of the brain
- Gorelov A.V., Ploskireva A.A., Muzyka A.D., Ponezheva 13  
Zh.B., Ugleva S.V., Pogorelova O.O., Omarova H.G., Nikolaeva S.V., Usenko D.V., Maryin G.G., Medvedeva E.A. Immunological effectiveness of vaccine prevention of coronavirus infection
- Sokolova T.F., Fominykh S.G., Shukil L.V., 21  
Razumovskaya A.A., Skonikov A.S. Dynamics of the etiological structure of wound infections and microbial assessment of colonization of internal organs as prerequisites for improving antibacterial therapy
- Agueva E.N., Mallaeva R.M., Khanakhmedova K.Sh. 29  
Effect of plant-based adaptogens on professional athletes

#### REVIEWS

- Novikov V.E. Pharmacological neuroprotection in ischemic 35  
brain lesions (part 1. Physiological and pathogenetic targets for pharmacological neuroprotection)
- Novikov V.E., Zaleskaya A.N., Pozhilova E.V. Modern 48  
approaches to the pharmacotherapy of nicotine addiction

### CLINICAL MEDICINE

#### ORIGINAL ARTICLES

- Yelistratov N.D., Rzhvtseva E.D., Tsvetnaya M.P., 58  
Safonova K.A., Dekhnich N.N., Punin A.A. Survival of patients with covid-19 by using various drugs
- Ignatenko G.A., Reznichenko N.A., Fedulichev P.N., 66  
Maylyan E.A. Polymorphic variants of the vitamin D receptor gene in osteoarthritis in postmenopausal women
- Tsybmal A.S., Karnaushkina M.A., Arisheva O.S., 72  
Kobalava Zh.D., Mirilashvili T.Sh., Garmash I.V., Strutynskaya A.D., Milena Viveros. Clinical and functional markers of hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis
- Arshavskaya A.S., Agibalov D.A., Bazina I.B., Kozyrev 82  
O.A., Molotkova S.A., Shilina A.A. Clinical case of myocardial infarction in a woman under 50 years old with diabetes mellitus
- Shestakova V.N., Udoenko A.A., Sosin D.V., Evseev 89  
A.V., Glushchenko V.A., Induykova E.D., Lyamets L.L. Rheoencephalography indicators of children who have suffered chronic intrauterine hypoxia and were brought up in social institutions
- Sosin D.V., Udoenko A.A., Shestakova V.N., Evseev 100  
A.V., Glushchenko V.A., Induykova E.D., Volkova E.A., Lyamets L.L. Indicators of the stress level control system in primary school-age children who have suffered chronic intrauterine fetal hypoxia and were brought up in social institutions
- Bogdanyants M.V., Bezrukova D.A., Shmeleva A.Yu., 107  
Krivenko I.V., Zakaryaeva M.M., Minakova G.M. Medical and social assistance to certain categories of disadvantaged

Медико-социальная помощь отдельным категориям неблагополучных семей с детьми

Колчева Ю.А., Лебедева Н.В., Аринкина А.О., Евсюкова Т.А., Адрианов А.В. Клиническое наблюдение семейного случая синдрома NAIL-PATELLA

Иноземцова О.А., Бурова О.И., Антонова А.А., Каширская Е.И., Кузнецова А.Г., Яманова Г.А. Динамика состояния здоровья детей дома ребенка города астрахани

Стройкова Т.Р., Башкина О.А. Особенности фенотипического профиля бронхиальной астмы у детей  
Зинчук В.В., Аль-Джебур Д.Ш.О., Глуткина Н.В., Подопригра М.В., Зинчук В.В. Способ определения индекса инсулинорезистентности

Караева А.Ф., Моллаева Н.Р., Овчинникова М.А., Минатулаева А.Т., Азбалаева М.С., Адилова М.А., Салихов Ш.К., Яхияев М.А. Роль окружающей среды в распространённости эндемического зоба населения  
Емельянов А.С., Емельянова А.Н., Пономарева А.А., Муратова Е.А. Хроническая активная эпштейн-барр вирусная инфекция: современные патогенетически обоснованные подходы к лечению

Рамазанов Г.Р., Ахматханова Л.Х.-Б., Коригова Х.В., Шевченко Е.В., Синкин М.В., Алиев И.С., Ковалева Э.А. Миастенический криз в дебюте миастении после проведения ботулинотерапии

Хафизов М.М., Байков Д.Э., Ахмадеева Л.Р., Байкова Г.В., Хафизова Р.Р. Дифференциальная диагностика мелкоклеточного рака и абсцессов легких методом определения параметров легочного кровотока при динамической компьютерной томографии

Скворцов А.П., Андреев П.С., Хабибянов Р.Я. Комбинированный метод лечения пациентов с чрезмышечковыми разгибательными переломами плечевой кости с не устранённым смещением

Фартдинов М.Ф., Муллин Р.И., Панков И.О. Комбинированный способ хирургического лечения ризартроза

Сиразитдинов С.Д., Панков И.О., Васильев А.Д. Современные тренды ранней диагностики и профилактики тромбэмболических осложнений при тяжелых множественных переломах костей конечностей

#### ОБЗОРЫ

Мешков Н.А., Солодкий В.А., Куликова Т.А. Факторы риска цереброваскулярных осложнений у онкологических больных в отдаленном периоде после лучевой терапии

Акулёнок Е.В., Иванишкина Е.В., Нанкевич И.Н., Аббасов Р.Р. Роль процессов свободнорадикального перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантного статуса в патогенезе хронического панкреатита

Данилов А.И., Скотников А.С., Мельник М.В., Сливкин М.Д. Эпидемиологические аспекты современного инфекционного эндокардита

#### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

##### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Хабиева Н.А., Люст Е.Н., Тимерзянов М.И. Разработка методик изолирования карбамазепина из биологических объектов

Коновалова С.С., Илларионова Е.А. Изучение и валидация условий хроматографического определения противотуберкулезных препаратов

Ковязина Н.А., Николаева А.М. Исследование аллергенности и ранозаживляющего действия пластин

families with children

115 Kolcheva Yu.A., Lebedeva N.V., Arinkina A.O., Evsyukova T.A., Adrianov A.V. Clinical observation of a familial case of nail-patella syndrom

122 Inozemtsova O.A., Burova O.I., Antonova A.A., Kashirskaya E.I., Kuznetsova A.G., Yamanova G.A. Dynamics of the health of children in the orphanage home in astrakhan

128 Stroykova T.R., Bashkina O.A. Features of the phenotypic profile of bronchial asthma in children

136 Zinchuk V.V., Al-Jebur J.Sh.O., Glutkina N.V., Padapryhara M.V., Zinchuk V.V. Method for determining insulin resistance index

142 Karaeva A.F., Mollaeva N.P., Ovchinnikova M.A., Minatulaeva A.T., Azbalaeva M.S., Adilova M.A., Salikhov Sh.K., Yahiyev M.A. Role of the environment in the prevalence of endemic goiter in the population

148 Emelyanov A.S., Emelyanova A.N., Ponomareva A.A., Muratova E.A. Chronic active epstein-barr viral infection: modern pathogenetically based approaches to treatment

155 Ramazanov G.R., Akhmatkhanova L.Kh.-B., Korigova Kh.V., Shevchenko E.V., Sinkin M.V., Aliiev I.S., Kovaleva E.A. Myasthenic crisis at the onset of myasthenia gravis after botulinum therapy

163 Khafizov M.M., Baikov D.E., Akhmadeeva L.R., Baikova G.V., Khafizova R.R. Differential diagnosis of small cell cancer and lung abscesses by determining parameters of pulmonary blood flow with dynamic computed tomography

169 Skvortsov A.P., Andreev P.S., Khabibyanov R.Ya. Combined method of treating patients with transcondylar extensor fractures of the humerus with unresolved displacement

175 Fartdinov M.F., Mullin R.I., Pankov I.O. Combined method of surgical treatment of rhizarthrosis

182 Sirazitdinov S.D., Pankov I.O., Vasiliev A.D. Current trends in early diagnosis and prevention of thromboembolic complications in severe multiple limb bone fractures

#### REVIEWS

194 Meshkov N.A., Solodkiy V.A., Kulikova T.A. Long-term risk factors for cerebrovascular complications in cancer patients who have received radiation therapy

203 Akulyonok E.V., Ivanishkina E.V., Nankevich I.N., Abbasov R.R. Peculiarities of peroxidation and antioxidant status in the pathogenesis of chronic pancreatitis

209 Danilov A.I., Skotnikov A.S., Melnik M.V., Slivkin M.D. Epidemiological aspects of modern infective endocarditis

#### PHARMACEUTICAL SCIENCES

##### ORIGINAL ARTICLES

214 Habieva N.A., Lyust E.N., Timerzyanov M.I. Development of methods for isolating carbamazepine from biological objects

223 Konovalova S.S., Illarionova E.A. Study and validation of the conditions for the chromatographic determination of anti-tuberculosis drugs

230 Kovyazina N.A., Nikolaeva A.M. Study of allergenicity and wound healing effect of Sextaphag® drug plates

лекарственных Секстафаг®

Дьякова Н.А. Исследование закономерностей накопления природных и техногенных радионуклидов лекарственным растительным сырьем центрального черноземья

Османова С.Я., Сафронюк С.Л., Кияев А.Б., Кацев А.М. Сравнение метода диффузии в агар и биoluminesцентного анализа для определения антимикробной активности антибиотиков

Алексеева В.А., Крикова А.В., Акуленков А.Ю. Медико-социальный портрет пациентов, находящихся в группе риска по остеопорозу

Китаев В.Р., Болгов А.С., Еригова О.А., Гудкова А.А., Чистякова А.С. Анализ ассортимента лекарственных средств группы «анксиолитики»

#### НЕКРОЛОГ

Светлой памяти Решедько Вячеслава ВАСИЛЬЕВИЧА доцента кафедры патологической физиологии Смоленского государственного медицинского университета

239 Dyakova N.A. Investigation of patterns of accumulation of natural and man-made radionuclides by medicinal plant raw materials of the central black earth region

248 Osmanova S.Ya., Safronyuk S.L., Kiyayev A.B., Katsev A.M. Comparison of agar diffusion and bioluminescent analysis for determination of antimicrobial activity of antibiotics

255 Alekseeva V.A., Krikova A.V., Akulenkov A.Yu. Medical social portrait of patients at risk for osteoporosis

261 Kitaev V.R., Bolgov A.S., Erigova O.A., Gudkova A.A., Chistjakova A.S. Analysis of the range of medicines of the «anxiolytics» group

#### NECROLOG

270 In memory of Reshedko Vyacheslav Vasilievich associated professor of the department of pathological physiology of the Smolensk state medical university

**МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ****ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

УДК 612.821.2

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.1.1 EDN: AFDZSY

**ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ МЕТОД ОЦЕНКИ РЕАКЦИИ САМОСТИМУЛЯЦИИ ЛАТЕРАЛЬНОГО ГИПОТАЛАМУСА, ОТРАЖАЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬ ПОДКРЕПЛЯЮЩИХ СИСТЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА**© Шабанов П.Д.<sup>1,2</sup>, Лихтман Я.Б.<sup>1</sup>, Лебедев А.А.<sup>1</sup><sup>1</sup>Институт экспериментальной медицины, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12<sup>2</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6*Резюме*

**Цель.** Разработка дополнительного объективного количественного способа оценки показателя аддиктивности на основе анализа влияния фенамина, морфина и этанола на самостимуляцию латерального гипоталамуса у крыс.

**Методика.** Использовали метод самостимуляции латерального гипоталамуса (безусловное подкрепление) у крыс Вистар для разработки дополнительных количественных критериев зависимости от психоактивных средств. Все животные (n=78) были разделены на несколько групп, которые внутрибрюшинно получали в 4 дозах: 1) физиологический раствор (контроль; 0,1; 0,2; 0,4; 0,8 мл/крысу), 2) психомоторный стимулятор фенамина (амфетамина) гидрохлорид (0,5; 1; 2; 4 мг/кг); 3) наркотический анальгетик морфина гидрохлорид (1; 2; 4; 8 мг/кг), 4) этанол (0,5; 1; 2; 4 г/кг).

**Результаты.** При введении всех исследованных веществ регистрировали прирост числа нажатий на педаль, хотя он не всегда зависел от дозы. Дозную зависимость регистрировали только после введения фенамина, когда число нажатий на педаль возрастало до 33-66%. Параллельно снижался «коэффициент рассогласования» с 0,60 до 0,34. Оба данных показателя указывают, что фенамин активизирует подкрепляющие системы мозга. На основе этих показателей рассчитывали «коэффициент аддиктивности», который также прямо пропорционально возрастал с  $2,22 \pm 0,03$  до  $4,88 \pm 0,09$  в сравнении с контролем ( $1,15 \pm 0,02$ ). Эффекты морфина и этанола на самостимуляцию были менее выражены, хотя во всех случаях регистрировали возрастание «коэффициента аддиктивности»: при введении морфина до 32-61%, при введении этанола – до 68-142%.

**Заключение.** Сделан вывод, что «коэффициент аддиктивности» психоактивного вещества как соотношение прироста нажатий на педаль к величине «коэффициента рассогласования» целесообразно использовать в качестве дополнительного количественного метода при оценке самостимуляции латерального гипоталамуса. «Коэффициент аддиктивности» зависит от исходного уровня самостимуляции и наиболее уместен для сравнения внутри группы родственных психоактивных соединений, например, отдельно среди опиатов, барбитуратов, бензодиазепинов, психостимуляторов, нежели между разными группами.

**Ключевые слова:** реакция самостимуляции, количественная оценка, коэффициент аддиктивности, фармакологический анализ, фенамин, морфин, этанол, крысы

**ADDITIONAL QUANTITATIVE METHOD FOR ASSESSING THE SELF-STIMULATION RESPONSE OF THE LATERAL HYPOTHALAMUS, REFLECTING THE ACTIVITY OF THE REINFORCING SYSTEMS OF THE BRAIN**Shabanov P.D.<sup>1,2</sup>, Likhtman Ya.B.<sup>1</sup>, Lebedev A.A.<sup>1</sup><sup>1</sup>Institute of Experimental Medicine, 12, Academician Pavlov St., 197022, St. Petersburg,<sup>2</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy, 6, Academician Lebedev St., 194044, St. Petersburg, Russia



### Abstract

**Objective.** To develop an additional objective quantitative method for assessing the addictiveness index based on the analysis of the effects of amphetamine, morphine and ethanol on self-stimulation of the lateral hypothalamus in rats.

**Methods.** We used the method of self-stimulation of the lateral hypothalamus (unconditioned reinforcement) in Wistar rats to develop additional quantitative criteria for dependence on psychoactive drugs. All animals (n=78) were divided into several groups, which received intraperitoneal doses in 4 doses: 1) saline (control; 0.1; 0.2; 0.4; 0.8 ml/rat), 2) psychomotor stimulant amphetamine (phenamine) hydrochloride (0.5; 1; 2; 4 mg/kg); 3) narcotic analgesic morphine hydrochloride (1; 2; 4; 8 mg/kg), 4) ethanol (0.5; 1; 2; 4 g/kg).

**Results.** When all the studied substances were administered, an increase in the number of pedal pressings was recorded, although it did not always depend on the dose. The dose dependence was recorded only after the administration of amphetamine, when the number of pedal presses increased to 33-66%. At the same time, the "mismatch coefficient" decreased from 0.60 to 0.34. Both of these indicators indicate that amphetamine activates the rewarding systems of the brain. Based on these indicators, the "addiction coefficient" was calculated, which also increased in direct proportion from  $2.22 \pm 0.03$  to  $4.88 \pm 0.09$  in comparison with the control ( $1.15 \pm 0.02$ ). The effects of morphine and ethanol on self-stimulation were less pronounced, although in all cases an increase in the "addiction coefficient" was recorded: with the introduction of morphine up to 32-61%, with the introduction of ethanol - up to 68-142%.

**Conclusion.** It is concluded that the "addiction coefficient" of a psychoactive substance as the ratio of the increase in pedal pressings to the value of the "mismatch coefficient" is advisable to use as an additional quantitative method in assessing self-stimulation of the lateral hypothalamus. The "addiction coefficient" depends on the initial level of self-stimulation and is most appropriate for comparison within a group of related psychoactive compounds, for example, separately among opiates, barbiturates, benzodiazepines, psychostimulants, rather than between different groups.

**Keywords:** self-stimulation reaction, quantitative assessment, addiction coefficient, pharmacological analysis, amphetamine, morphine, ethanol, rats

### Введение

Реакция самораздражения мозга традиционно рассматривается как одна из основных при изучении механизмов центральных подкрепляющих систем. Самостимуляция (СС) воспроизводится из многих структур лимбической системы мозга, ответственной за эмоционально-мотивационную деятельность организма. Чаще других ее воспроизводят с латеральных ядер гипоталамуса, в этом случае СС характеризуется стабильностью и достаточно высоким уровнем нажатий на педаль в камере Скиннера.

Напомним, что подкрепляющие системы в головном мозге представлены рядом мозговых структур, иннервируемых медиальным передним мозговым пучком, по своей природе дофаминергическим. Первоначально описанный еще в середине 1970-х гг. как маленькие топографические точки А9 и А10 в области вентральной области покрышки среднего мозга [7], в настоящее время он воспринимается иначе, прежде всего, как своеобразный «подкрепляющий нерв головного мозга», поскольку от дофаминергических нейронов вентральной области покрышки аксоны медиального переднего пучка идут к разным лимбическим структурам, включая прилежащее ядро, миндалину, ядра ложа конечной полоски, гипоталамус и префронтальную кору, которые в настоящее время объединены в группу ядер, описанных как структуры расширенной миндалины, или параамигдаллярный комплекс. По оценкам морфологических исследований, медиальный передний мозговой пучок содержит аксоны около 50 тысяч нейронов, которые по мере иннервации эмоциогенных мозговых структур постепенно редуют и уменьшаются числом [2].

Реакция СС головного мозга выбрана для оценки безусловного подкрепления, так как мозговая ткань специфически реагирует на электрический ток, в конечном случае формируя двигательный акт (в классической камере Скиннера это нажатие на педаль). Количественными характеристиками реакции СС для оценки физиологического или фармакологического эффекта рассматривают число нажатий на педаль (абсолютное и относительное) и его прирост после введения психоактивирующих средств, а также показатели чувствительности ткани головного мозга к раздражающему действию тока, определяемыми по пороговым значениям тока, вызывающим нужную (ожидаемую) двигательную реакцию (как правило, нажатие на педаль).

Важно специально оговорить, что пороги тока, вызывающие СС (измеряются в микроамперах), значительно варьируют от одного животного к другому, что связано с небольшими отклонениями в локализации кончиков электродов в гипоталамусе и постепенном формировании соединительнотканной сумки в области электрода после длительного использования животного с вживленными в мозг электродами (более одного-полтора месяцев). С целью преодоления этих технических проблем в Институте высшей нервной деятельности и нейрофизиологии АН СССР Г.А. Григорьяном [1] было предложено рассчитывать специальный коэффициент, который позволил учитывать поведенческие характеристики крыс в педальной камере Скиннера и получил название «коэффициент рассогласования» (mismatch). Его было предложено рассчитывать по специальной формуле на основании разницы между временем нажатия педали после окончания стимуляции в случае длительных нажатий, по длительности больших, чем 0,4 сек ( $T_1$ ) и временем от момента отжатия педали до окончания стимуляции ( $T_2$ ) отнесенной к сумме этих величин. Было найдено, что «коэффициент рассогласования» принимает значения от -1 до +1 и показывает долю активации положительной и отрицательной подкрепляющей фазы СС [5]. Если данный коэффициент принимает положительные значения, то это означает, что крыса продолжала нажимать на педаль даже после того, как раздражение мозга прекратилось. При отрицательных значениях «коэффициента рассогласования» крыса заканчивала нажимать на педаль раньше, чем прекратилась стимуляция мозга. Необходимость введения «коэффициента рассогласования» было обусловлено теоретическими представлениями, что реакцию СС можно рассматривать как одновременное включение положительного и отрицательного механизмов подкрепления. Сдвиг в сторону увеличения и снижения коэффициента позволяет говорить как об изменении частоты СС, так и об изменениях подкрепляющих свойств мозга. Поэтому, как дополнительный критерий изменения подкрепляющих свойств СС, «коэффициент рассогласования» является удобным показателем для оценки действия фармакологических препаратов, что показано во многих исследованиях нашей лаборатории [8, 9]. Указанные представления привели к тому, что расчет «коэффициента рассогласования» был заложен в программу обработки данных по СС и рассчитывался автоматически, то есть весь спектр поведенческих изменений крыс при СС был автоматизирован и объективизирован.

Однако обоих показателей изучения СС (изменения числа нажатий и «коэффициента рассогласования»), как показала практика, часто недостаточно, поскольку они могут меняться разнонаправленно (то есть ожидаемо как активация/депрессия подкрепляющих систем мозга) или однонаправленно, тогда сложно сделать однозначный вывод и один из показателей выделяется при замалчивании (необсуждении) другого. Более того, на основании этих двух показателей не всегда можно сравнивать реальные аддиктивные потенциалы психоактивных веществ, например, психостимуляторов и опиатов: показатели, полученные при введении психостимуляторов (амфетамин, фенциклидин) всегда выше, чем аналогичные индексы после введения морфина, фентанила, диацетилморфина и других наркотических анальгетиков [10]. Безусловно и ранее предпринимались попытки введения дополнительных показателей для оценки реакции СС. Так, основным направлением рассуждений было выделить или рассчитать показатель аддиктивности, на основании которого можно было бы оценить наркогенный потенциал вещества, процедуру, крайне важную при доклиническом исследовании психотропных веществ. Посылкой было использовать лишь дозы психоактивных веществ, вызывающих приблизительно равный эффект [3], однако такой подход также не всегда оказался возможным при сравнении, например, диацетилморфина (героина) и этанола по эквивалентным дозам, вызывающим активацию подкрепляющих систем и потенциальную зависимость. В первом случае она будет достаточно низкой (5-10-20 мг/кг), во втором более 4 г/кг, что соответствует «глубокому» опьянению. То есть такой показатель не всегда объективен, поскольку расчетные эквивалентные дозы сравниваемых с эталоном (что выбрать в качестве эталона?) веществ могут быть весьма высокими и вызывать больше нежелательных эффектов, чем реального влияния на подкрепляющие системы мозга.

Целью исследования была разработка дополнительного объективного количественного способа оценки показателя аддиктивности на основе анализа влияния фенамина, морфина и этанола на СС латерального гипоталамуса у крыс.

## Методика

Опыты выполнены на 78 крысах самцах Вистар массой 200-220 г, содержащихся в группе по 5 особей в стандартных пластмассовых клетках в условиях вивария ФГБНУ «ИЭМ» и инвертированного света 08.00-20.00. Температура воздуха поддерживалась в пределах 20-22°C, относительная влажность – 50-70%. Для животных обеспечивали свободный доступ к воде и пище. Все опыты проводили в осенне-зимний период.

Использовали классический вариант изучения самораздражения мозга в виде pedalной СС в камере Скиннера. С этой целью под нембуталовым наркозом (50 мг/кг) в мозг крысам вживляли электроды с использованием стереотаксического прибора фирмы «Medicor», Венгрия. Использовали нихромовые монополярные электроды в стеклянной изоляции (диаметр электрода 0,25 мм, длина оголенного кончика 0,25-0,30 мм, его толщина 0,12 мм), которые имплантировали билатерально в латеральное гипоталамическое ядро по следующим координатам: AP=2,5 мм назад от брегмы, SD=2,0 мм латерально от сагиттального шва, H=8,4 мм от поверхности черепа [12]. Индифферентный электрод из нихромовой проволоки закрепляли на черепе животного. Все электроды выводили и коммутировали на микроразъеме, который фиксировали на черепе самотвердеющей пластмассой.

Через 10 дней после вживления электродов в мозг крыс обучали нажимать на педаль в камере Скиннера для получения электрического раздражения мозга (прямоугольные импульсы отрицательной полярности, длительностью 1 мс, с частотой 100 Гц, в течение 0,4 с, пороговые значения тока в режиме «фиксированных пачек»). Для повторного раздражения животное было вынуждено вновь нажимать на педаль. Частоту и длительность нажатий регистрировали автоматически. На основании этих результатов вычисляли «коэффициент рассогласования» [4, 5, 11], который принимает значения от -1 до +1 и показывает долю активации положительной и отрицательной подкрепляющей фазы СС. Фармакологические препараты начинали вводить на 3-й день эксперимента после стабилизации реакции при использовании фиксированного значения силы тока. Регистрировали число нажатий на педаль и коэффициент «рассогласования» в течение 10 мин. эксперимента, затем производили внутрибрюшинную инъекцию препарата, и через 30 мин. регистрировали те же показатели за 10-минутный интервал времени. Дополнительно ввели расчетный «коэффициент аддиктивности» как отношение прироста числа нажатий на педаль к «коэффициенту рассогласования».

По окончании всех опытов производили морфологический контроль локализации кончиков электродов на серии фронтальных срезов мозга, которые окрашивали по методу Ниссля, предварительно производили коагуляцию через вживленные электроды током силой 1 мА в течение 30 с.

Все животные были разделены на несколько групп, которые внутрибрюшинно в 4-х дозах получали: 1) физиологический раствор (контроль; 0,1; 0,2; 0,4; 0,8 мл/крысу), 2) психомоторный стимулятор фенамина (амфетамина) гидрохлорид (0,5; 1; 2; 4 мг/кг); 3) наркотический анальгетик морфина гидрохлорид (1; 2; 4; 8 мг/кг), 4) этанол (0,5; 1; 2; 4 г/кг).

Для статистической обработки полученных количественных данных применяли программное обеспечение Graph Pad Prizm v.6. Все данные были представлены как среднее±стандартное отклонение. Статистическую значимость различий между группами определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. Для сравнения только между двумя группами применялся t-критерий Стьюдента для независимых выборок.

## Результаты исследования

Анализ действия разных доз фенамина на СС латерального гипоталамуса показал (табл.), что регистрируется дозозависимый прирост числа нажатий на педаль от +33% после введения 0,5 мг/кг до +66% после введения 4 мг/кг. Параллельно снижался «коэффициент рассогласования» с 0,60 до 0,34. Оба данных показателя указывают, что фенамин активизирует подкрепляющие системы мозга. Но наиболее показательными были значения «коэффициента аддиктивности», которые градуально возрастали с  $2,22 \pm 0,03$  (0,5 мг/кг) до  $4,88 \pm 0,09$  (4 мг/кг) в сравнении с контролем ( $1,15 \pm 0,02$ ), демонстрируя, что с повышением дозы психостимулятора подкрепляющие системы мозга вовлекаются все больше и больше.

Несколько иную картину наблюдали при изучении действия морфина на СС латерального гипоталамуса. Число нажатий на педаль при введении препарата в дозе 1-2 мг/кг статистически не отличалась от контрольных значений, возрастая только при введении в дозах 4 мг/кг (+27%) и 8 мг/кг (+31%). Однако уже после введения морфина в дозе 2 мг/кг достоверно снижался «коэффициент рассогласования» с  $0,22 \pm 0,02$  до  $0,13 \pm 0,04$  ( $p < 0,01$ ). Но более отчетливо вовлечение подкрепляющих систем мозга видно при расчете «коэффициента аддиктивности», который умеренно (но достоверно) возростал, начиная с дозы 1 мг/кг, подчеркивая, что уже и начальная доза активизирует подкрепляющие системы мозга.

Еще более сложно оценить действие этанола на подкрепляющие системы мозга. Среди исследованных доз этанола (от 0,5 до 4 г/кг) только одна (2 г/кг/кг) вызывала небольшой прирост (+22%) нажатий на педаль, хотя «коэффициент рассогласования» достоверно уменьшался уже после введения 0,5 и 1 г/кг. Однако предлагаемый нами «коэффициент аддиктивности» достоверно возрастал при использовании всех исследуемых доз этанола от 0,5 г/кг до 4 г/кг, указывая на вовлечение подкрепляющих систем мозга.

Таблица. Влияние фенамина, морфина и этанола в разных дозах на СС латерального гипоталамуса у крыс ( $M \pm m$ )

Вещества, доза	Число нажатий на педаль за 10 мин. (доля)		Коэффициент рассогласования, отн. ед.		Коэффициент аддиктивности, отн. ед.
	До	После	До	После	
Контроль (0,9%-ный раствор NaCl)	147±16	161±12 (1,10±0,08)	0,21±0,02	0,20±0,01 (0,95)	1,15±0,01
Фенамин 0,5 мг/кг	245±33	325±23*# (1,33±0,09)	0,15±0,03	0,09±0,02*# (0,60)	2,22±0,03*
1 мг/кг	234±17	322±29*# (1,38±0,12)	0,25±0,05	0,11±0,02*# (0,44)	3,14±0,05***
2 мг/кг	214±16	307±23*# (1,43±0,11)	0,21±0,04	0,12±0,03# (0,57)	2,51±0,05**
4 мг/кг	203±31	337±26*# (1,66±0,13)	0,32±0,10	0,11±0,03*# (0,34)	4,88±0,09***
Контроль (0,9%-ный раствор NaCl)	152±12	144±23 (0,94±0,15)	0,34±0,03	0,26±0,05 (0,76)	1,24±0,07
Морфин 1 мг/кг	210±19	242±18 (1,15±0,09)	0,28±0,03	0,23±0,06 (0,82)	1,40±0,07*
2 мг/кг	214±21	247±15 (1,18±0,11)	0,22±0,02	0,13±0,04*# (0,59)	2,00±0,07**
4 мг/кг	202±31	257±13*# (1,27±0,06)	0,20±0,03	0,18±0,05 (0,90)	1,41±0,06*
8 мг/кг	177±19	232±25*# (1,31±0,14)	0,20±0,05	0,16±0,03 (0,8)	1,64±0,04*
Контроль (0,9%-ный раствор NaCl)	161±11	145±24 (0,89±0,15)	0,14±0,03	0,18±0,06 (1,29)	0,69±0,05
Этанол 0,5 г/кг	155±21	167±17 (1,07±0,11)	0,33±0,11	0,21±0,07# (0,64)	1,67±0,11**
1 г/кг	134±13	148±20 (1,10±0,15)	0,21±0,02	0,14±0,05*# (0,67)	1,64±0,07*
2 г/кг	156±14	192±16*# (1,22±0,10)	0,25±0,05	0,21±0,12 (0,84)	1,45±0,14*
4 г/кг	147±16	162±12 (1,10±0,08)	0,21±0,02	0,20±0,01 (0,95)	1,16±0,03*

Примечание: \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  в сравнении с группой контроля; # $p < 0,05$  в сравнении с показателями до введения наркотиков

Таким образом, предложенный нами «коэффициент аддиктивности» во всех группах животных и всех исследованных дозах оказался достаточно информативным количественным показателем, демонстрирующим вовлечение подкрепляющих систем мозга в действие психоактивных веществ.

### Обсуждение результатов исследования

Полученные данные показывают, что реакция СС латерального гипоталамуса является надежным методом изучения подкрепляющих систем головного мозга и в определенной степени отражает психический компонент зависимости. На последнее указывает возрастание «коэффициента аддиктивности» при увеличении доз исследованных психоактивных веществ. Ранее и нами, и

другими специалистами влияние психотропных средств на СС латерального гипоталамуса рассматривали исключительно как их первично-подкрепляющие свойства, имея в виду биологические свойства мозговой ткани специфически реагировать на электрическое раздражение снижением порога раздражения и двигательной реакцией [5, 11]. Однако градуальный возрастающий характер ответа на повышение дозы наркогена, особенно при введении психостимуляторов типа фенамина, позволяет рассматривать и саму СС, и особенно «коэффициент аддиктивности» как некий эквивалент психической зависимости, то есть «желание повторно употреблять вещество для достижения специфической эйфории» [6].

В исследование были включены три психоактивных вещества с разным аддиктивным потенциалом – этанол (0,5-4 г/кг), морфин (1-8 мг/кг) и фенамин (0,5-4 мг/кг). Начальные дозы были подобраны как пороговые для влияния на СС латерального гипоталамуса. Однако, прежде всего, следует рассмотреть данные, полученные при введении 0,9%-ного раствора хлорида натрия (физиологического раствора) на СС. В трех группах повторное введение физиологического раствора приводило к незначительным изменениям в виде возрастания СС или ее снижения (табл.). В любом случае степень отклонения от исходного состояния при повторной СС не превышала 11%. Это позволило рассчитать прежде всего «коэффициент рассогласования», который не менялся, снижался или возрастал (см. табл.). Стало быть, ориентироваться только на «коэффициент рассогласования» при оценке действия психотропных веществ не следует, но следует учитывать его исходное значение, которое в значительной мере и определяет расчет «коэффициента аддиктивности»: в наших опытах он составил  $1,15 \pm 0,02$ ,  $1,24 \pm 0,07$  и  $0,69 \pm 0,05$  (см. табл.), то есть колебался в пределах от 0,69 до 1,24. Если условно верхний уровень «коэффициента аддиктивности» принять за величину, меньшую 1,25 или близкую к ней, то возрастание «коэффициента аддиктивности» под влиянием действия психотропного препарата можно трактовать как некий количественный эквивалент психической зависимости. Следует сразу оговориться, что «коэффициент аддиктивности» нужно сравнивать с таковым при введении физиологического раствора (контроля), поскольку исходные значения «коэффициент рассогласования» существенно колеблются (в наших опытах от 0,69 до 1,24). В любом случае, как показали наши исследования, «коэффициент аддиктивности» стал самым показательным и, главное, однонаправленным, из всех трех поведенческих индексов (прирост нажатий на педаль, «коэффициент рассогласования» и «коэффициент аддиктивности»).

Еще одной особенностью «коэффициента аддиктивности» является не только его прогрессивное возрастание при увеличении дозы психоактивного вещества, как, например, мы наблюдали почти прямо пропорциональную дозную зависимость в случае психостимулятора фенамина (см. табл.), а увеличение в сравнении с контрольными значениями. То есть, конечный результат расчетного «коэффициента аддиктивности» зависит от исходных контрольных значений, которые могут снижаться, не меняться или возрастать при повторной СС на введение физиологического раствора (активный контроль). В случае контроля для этанола данные получены при очень низких уровнях исходной СС (-11% от исходного) и повышенного в контроле «коэффициента рассогласования» с  $0,14 \pm 0,03$  при первом тестировании до  $0,18 \pm 0,06$

во втором, что дало соотношение «коэффициента рассогласования» 1,29, единственное положительное значение из всех полученных данных по этому показателю. Отсюда «коэффициент аддиктивности» в группе активного контроля составил 0,69, то есть глубокую отрицательную величину. Тогда на этом фоне, если разобрать подкрепляющие эффекты этанола (0,5-1-2-4 г/кг), то «коэффициент аддиктивности» возрастал приблизительно в 2,4 раза при использовании доз 0,5 и 1 г/кг, и в значительно в меньшей степени при применении доз 2 и 4 г/кг, хотя все значения «коэффициента аддиктивности» достоверно были выше контрольных (см. табл.). И это очень важно, поскольку дозы этанола 2 и 4 г/кг соответствуют состоянию «выраженного» и «глубокого» опьянения, когда нарушаются в том числе и двигательные навыки животного. И ожидать от этих доз увеличения «коэффициента аддиктивности» не приходится.

Аналогичную картину наблюдали и в случае оценки подкрепляющих свойств морфина. Максимальную степень возрастания «коэффициента аддиктивности» при использовании морфина 2 мг/кг можно оценить как +61%, в дозе 8 мг/кг – как +32%, а в случае 1 и 4 мг/кг – только +13-14%. Это тоже следует оценивать исходя из контрольных значений «коэффициента аддиктивности», который в данной группе составил  $1,24 \pm 0,07$ , то есть почти вдвое выше, чем в группе контроля к этанолу. Поэтому из полученных данных нельзя сделать вывод, что аддиктивный потенциал морфина 1-2-4-8 мг/кг меньше, чем таковой этанола (0,5-1-2-4 г/кг), где «коэффициенты аддиктивности» составляли +68-142% от контрольных значений. В данном случае «коэффициент аддиктивности» можно использовать как дополнительный показатель, наряду с другими поведенческими характеристиками.

Таким образом, в случае с «коэффициентом аддиктивности» его следует рассматривать как надежный, простой и удобный дополнительный количественный метод оценки аддиктивного потенциала психоактивных соединений. Больше всего он подходит для оценки аддиктивного потенциала психостимулирующих средств, но не только. Сам коэффициент целесообразно сравнивать внутри группы аналогичных психоактивных соединений, нежели между разными группами, например между морфином, фентанилом, тримепиридином, но не между морфином и амфетамином, фентанилом и кокаином, тримепиридином и фенциклидином. Такой подход поможет и исследователю, и практическому врачу правильно оценить наркогенность разных психоактивных средств.

## Заключение

Представленные данные свидетельствуют о целесообразности расчета «коэффициента аддиктивности» психоактивного вещества как соотношения доли изменения нажатий на педаль к величине «коэффициента рассогласования» при использовании метода СС латерального гипоталамуса. Для многих психоактивных групп веществ, например, психостимуляторов, этот показатель демонстрирует свою наглядность и прямо пропорциональную зависимость от дозы, вероятно, потому, что он является неким эквивалентом психической зависимости. Но такую закономерность можно наблюдать не всегда. В группах, где СС воспроизводится не на высоком уровне (анальгетики опийной группы, снотворные из группы производных барбитуровой и изобарбитуровой кислоты, транквилизаторы группы бензодиазепинов), «коэффициент аддиктивности» не так показателен, поскольку для этих наркогенов в большей степени характерна физическая зависимость, хотя может отражать реальный наркогенный потенциал. Поэтому при использовании метода СС латерального гипоталамуса «коэффициент аддиктивности» целесообразно использовать для сравнения внутри группы аналогичных психоактивных соединений, например, среди опиатов, барбитуратов, бензодиазепинов, психостимуляторов, нежели между разными группами соединений.

## Литература (references)

1. Базян А.С., Григорьян Г.А. Молекулярно-химические основы эмоциональных состояний и подкрепления // *Успехи физиологических наук.* – 2006. – Т.37, №1. – С. 68-83 [Bazyan A.S., Grigoryan G.A. *Uspеhi fiziologicheskikh nauk.* Successes of the physiological sciences. – 2006. – V.37, N1. – P. 68-83. (in Russian)]
2. Дробленков А.В., Федоров А.В., Шабанов П.Д. Структурные особенности дофаминергических ядер вентральной покрышки среднего мозга // *Наркология.* – 2018. – №3. – С. 41-45. [Droblenkov A.V., Fedorov A.V., Shabanov P.D. *Narkologija.* Narcology. – 2018. – N3. – P. 41-45. (in Russian)]
3. Звартау Э.Э. Методология изучения наркотоксикомании: научный обзор / под ред. А.Е. Успенского. – М.: ВИНТИ, 1988. – Т.1. – С. 1-166 [Zvartau E.E. *Metodologija izuchenija narkotoksikomanii: nauchnyj obzor.* Methodology for studying drug addiction: scientific review / ed. A.E. Uspensky. – M.: VINITI, 1988. – V.1. – P. 1-166. (in Russian)]
4. Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Лукашкова В.В. и др. Новый антагонист рецепторов грелина агрелакс снижает эмоциональное переживание, вызванное стимуляцией зоны награды латерального гипоталамуса у сытых крыс // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2023. – Т.21, №4. – С. 339-348. [Lebedev A.A., Bychkov E.R., Lukashkova V.V. i dr. Review on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2023. – V.21, N4. – P. 339-348. (in Russian)]
5. Лебедев А.А., Шабанов П.Д. Сопоставление реакции самостимуляции и условного предпочтения места при введении фенамина у крыс // *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова.* – 1992. – Т.42, №4. – С. 692-698 [Lebedev A.A., Shabanov P.D. *Zhurnal vysshej nervnoj dejatel'nosti im. I.P. Pavlova* I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity. – 1992. – V.42, N4. – P. 692-698. (in Russian)]
6. Шабанов П.Д. Наркология: руководство для врачей. 2-е изд. – М.: Гэотар-медиа, 2012. – 829 p. [Shabanov P.D. *Narkologija: rukovodstvo dlja vrachej.* 2-e izd. Narcology: Handbook for doctors. 2nd ed. – M.: Geotar-media, 2012. – 829 p. (in Russian)].
7. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. – СПб.: Лань, 2002. – 268 с. [Shabanov P.D., Lebedev A.A. *Dofamin i podkrepljajushhie sistemy mozga.* Dopamine and reinforcing systems of the brain. – St. Petersburg: Lan, 2000. – 268 p. (in Russian)]

8. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Дофаминергический и серотонинергический компоненты реакции самостимуляции латерального гипоталамуса крыс с разрушением медиальной префронтальной коры // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 1994. – Т. 80, №1. – С. 19-25 [Shabanov P.D., Lebedev A.A. *Fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova*. I.M. Sechenov Physiological Journal. – 1994. – V.80, N1. – P. 19-25. (in Russian)]
9. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Любимов А.В., Корнилов В.А. Динамика реакции самостимуляции мозга у крыс после форсированного введения психоактивных веществ // Психофармакология и биологическая наркология. – 2009. – Т. 9, №1. – С. 2524-2529 [Shabanov P.D., Lebedev A.A., Lyubimov A.V., Kornilov V.A. *Psihofarmakologija i biologicheskaja narkologija*. Psychopharmacology and Biological Narcology. – 2009. – V.9, N1. – P. 2524-2529. (in Russian)]
10. Шабанов П.Д., Мещеров Ш.К., Лебедев А.А. Нейробиологические механизмы подкрепления, активируемые психостимуляторами и глюкокортикоидами // Наркология. – 2002. – №1. – С. 19-26 [Shabanov P.D., Meshcherov Sh.K., Lebedev A.A. *Narkologija*. Narcology. – 2002. – N1. – P. 19-26. (in Russian)].
11. Шабанов П.Д., Русановский В.В., Лебедев А.А. Различия в эффектах наркогенов при блокаде рецепторов кортиколиберина астрессином в гипоталамусе и миндалине крыс // Наркология. – 2006. – №4. – С. 17-22 [Shabanov P.D., Rusanovsky V.V., Lebedev A.A. *Narkologija*. Narcology. – 2006. – N4. – P. 17-22. (in Russian)]
12. König J.F.R., Klippel R.A. The rat brain: a stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem. – Baltimore: Williams and Wilkins, 1963. – 162 p.

### Информация об авторах

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

*Лихтман Ян Борисович* – аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» Минобрнауки России. E-mail: yanlikhtman@mail.ru

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

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 12.02.2024

Принята к печати 15.03.2024

УДК 616.9

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.1.2 EDN: AGNQDA

**ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ****© Горелов А.В.<sup>1</sup>, Плоскирева А.А.<sup>1</sup>, Музыка А.Д.<sup>1</sup>, Понежева Ж.Б.<sup>1</sup>, Углева С.В.<sup>1</sup>, Погорелова О.О.<sup>1</sup>, Омарова Х.Г.<sup>1</sup>, Николаева С.В.<sup>1</sup>, Усенко Д.В.<sup>1</sup>, Марьин Г.Г.<sup>2</sup>, Медведева Е.А.<sup>3</sup>**<sup>1</sup>Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3А<sup>2</sup>Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6<sup>3</sup>Российский университет медицины, 127473, Россия, Москва, ул. Десятская, 20, стр.1*Резюме*

**Цель.** Оценка иммунологической эффективности вакцинопрофилактики коронавирусной инфекции COVID-19 пептидной вакциной для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2.

**Методика.** Проведено проспективное исследование в период с 12 декабря 2020 г. по 15 мая 2021 г. в ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. В исследовании приняли участие 1736 человек. Вакцинация проведена двукратно (интервал между введением от 14 до 21 дня) пептидной вакциной против COVID-19, разработанной ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора», «ЭпиВакКорона» (регистрационный номер ЛП-006504). Расширенное катамнестическое наблюдение было проведено для 807 вакцинируемых. Всем прививаемым перед вакцинацией проводилось обследование методом ПЦР на наличие вируса SARS-CoV-2 в биологическом материале. Исследование антител проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с определением Anti-SARS-CoV-2 (COVID-19) IgG антител к нуклеокапсидному белку; иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА) с определением Anti-SARS-CoV-2 (COVID-19) IgG нейтрализующих антител к рецептор-связывающему домену (RBD) белка S1 и Anti-SARS-CoV-2 (COVID-19) IgM.

**Результаты.** Иммунологическая эффективность вакцинации выше у лиц женского пола : в среднем КП  $7,4 \pm 0,2$  ЕД, в то время как у мужчин –  $6,3 \pm 0,2$  ЕД. значение среднего КП имеет обратно пропорциональную зависимость от возраста. Высокий титр (1:200) был характерен для достоверно более молодого возраста ( $45,81 \pm 1,05$  лет), 1:100 –  $48,45 \pm 0,6$  лет, 1:50 –  $52,66 \pm 0,92$  лет, менее 1:50 –  $54,51 \pm 0,74$ . Сравнение среднего уровня КП по разным схемам вакцинации показала более высокий уровень КП при вакцинации по схеме через 14 дней  $7,7 \pm 0,2$  ЕД, в то время как при схеме вакцинации через 21 день данный показатель составил  $6,6 \pm 0,2$  ЕД. Переносимость вакцинации у всех вакцинируемых была хорошей.

**Заключение.** Проведенный анализ показал, что пептидная вакцина против COVID-19, разработанная ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора», показала хорошую переносимость и иммуногенность. Установлено, что иммунологическая эффективность которая выше у лиц женского пола и характеризуется обратно пропорциональной зависимостью от возраста.

**Ключевые слова:** коронавирус, вакцинация, иммунологическая эффективность, ЭпиВакКорона

**IMMUNOLOGICAL EFFECTIVENESS OF VACCINE PREVENTION OF CORONAVIRUS INFECTION****Gorelov A.V.<sup>1</sup>, Ploskireva A.A.<sup>1</sup>, Muzyka A.D.<sup>1</sup>, Ponezheva Zh.B.<sup>1</sup>, Ugleva S.V.<sup>1</sup>, Pogorelova O.O.<sup>1</sup>, Omarova H.G.<sup>1</sup>, Nikolaeva S.V.<sup>1</sup>, Usenko D.V.<sup>1</sup>, Maryin G.G.<sup>2</sup>, Medvedeva E.A.<sup>3</sup>**<sup>1</sup>Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, 3A, Novogireevskaja St., 127473, Moscow, Russia<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia Patrice Lumumba, 6, Miklouho-Maklaja St., 117198, Moscow, Russia<sup>3</sup>Russian University of Medicine, 20, building 1, Delegatskaja St., 127473, Moscow, Russia



### Abstract

**Objective.** To evaluate the immunological effectiveness of vaccine prevention of coronavirus infection COVID-19 with the EpiVacCorona peptide vaccine.

**Methods.** A prospective study was conducted from December 12, 2020 to May 15, 2021 at the Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor. The study involved 1,736 people. Vaccination was carried out twice (the interval between administration is from 14 to 21 days) with a peptide vaccine against COVID-19, developed by the State Scientific Center of Virology and Biotechnology “Vector” of Rospotrebnadzor, “EpiVacCorona” (registration number LP-006504). Extended follow-up observation was carried out for 807 vaccinated people. Before vaccination, all vaccinated people were examined by PCR for the presence of the SARS-CoV-2 virus in biological material. The antibody study was carried out by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with the determination of anti-SARS-CoV-2 (COVID-19) IgG antibodies to the nucleocapsid protein; chemiluminescent immunoassay (CHLA) with the determination of Anti-SARS-CoV-2 (COVID-19) IgG neutralizing antibodies to the receptor binding domain (RBD) of the S1 protein and Anti-SARS-CoV-2 (COVID-19) IgM.

**Results.** The immunological effectiveness of vaccination is higher in females: on average, CP is  $7.4 \pm 0.2$  units, while in men it is  $6.3 \pm 0.2$  units. The value of the average CP is inversely proportional to age. A high titer (1:200) was characteristic of a significantly younger age ( $45.81 \pm 1.05$  years), 1:100 –  $48.45 \pm 0.6$  years, 1:50 –  $52.66 \pm 0.92$  years, less than 1:50 –  $54.51 \pm 0.74$ . Comparison of the average level of CP for different vaccination schemes showed a higher level of CP when vaccinated according to the scheme after 14 days,  $7.7 \pm 0.2$  IU, while with the vaccination scheme after 21 days, this figure was  $6.6 \pm 0.2$  IU. Vaccination tolerance was good in all vaccinated people.

**Conclusions.** The analysis showed that the peptide vaccine against COVID-19, developed by the State Scientific Center for Virology and Biotechnology “Vector” of Rospotrebnadzor, showed good tolerability and immunogenicity. It was established that immunological effectiveness is higher in females and is characterized by an inverse relationship with age.

**Keywords:** coronavirus, vaccination, immunological effectiveness, EpiVacCorona

### Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) стала вызовом системам здравоохранения по всему миру, которые направили свои силы не только на разработку эффективных лекарственных средств, но и на создание вакцин для профилактики этой инфекции. Разработка и производство эффективной вакцины - наилучший из возможных способов снизить бремя и распространение заболевания. Во время пандемии COVID-19 многие крупные фармацевтические и биотехнологические компании потратили огромное количество времени и финансов на попытки взять под контроль COVID-19 и снизить частоту летальных исходов. «Гам-КОВИД-Вак» («Спутник V») стал первой в мире вакциной для профилактики коронавирусной инфекции, разработанный в Национальном исследовательском центре эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи [10]. Неудивительно, что в 2023 Нобелевская премия по физиологии или медицине была присуждена Каталин Карико и Дрю Вайсман за создание технологий, которые позволили разработать мРНК вакцины против COVID-19 [11].

Вакцины против COVID-19 разрабатывались в условиях быстрого распространения инфекции и появления мутантных штаммов. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) было создано более 382 кандидатные вакцины [14]. Клиническую разработку прошли 183 вакцин, доклиническую проходят – 199 [14]. Более 50 кандидатных вакцин использовали в многоцентровых клинических испытаниях с участием здоровых добровольцев старше 18 лет. С целью экстренного применения более 39 вакцин получили разрешение к использованию от национальных регуляторных органов в различных странах [14]. По данным ВОЗ утвержденные на сегодняшний день вакцины против COVID-19, продолжают обеспечивать защиту от тяжелой формы заболевания. Стратегическая консультативная группа ВОЗ по иммунизации (СКГИ) в ноябре 2023 г. обновила рекомендации относительно вакцинации против COVID-19, в которые внесена рекомендация о необходимости проведения ревакцинации каждые 6-12 мес. (в зависимости от статуса вакцинации, данных анамнеза и возраста)[14].

В России для специфической профилактики для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 у лиц старше 18 лет зарегистрировано несколько вакцин, в том числе вакцина на основе пептидных антигенов. Пептидная вакцина содержит композицию химически синтезированных пептидных иммуногенов S-белка коронавируса SARS-CoV-2,

конъюгированных с белком-носителем. Установлено, что применение данной вакцины, при участии добровольцев 18–60 лет, является безопасным и эффективным, а сама вакцина имеет низкую реактогенность [1]. В результате доклинического исследования выявлена дозозависимая иммуногенность, ускорение элиминации вируса и предотвращение развития пневмонии у животных [2].

С момента использования вакцинации в качестве одного из основных инструментов профилактики тяжелого течения COVID-19 вызванного SARS-CoV-2 во всем мире отмечено не только снижение тяжести, но и количества летальных исходов [13]. Не менее важным аспектом проведения вакцинации является доказанная ее эффективность в снижении частоты возникновения и длительности течения постковидного синдрома [6].

Цель исследования – оценка иммунологической эффективности вакцинопрофилактики коронавирусной инфекции COVID-19 пептидной вакциной «ЭпиВакКорона».

## Методика

В ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора за период с 12 декабря 2020 г. по 15 мая 2021 г. была проведена вакцинация 1736 человек пептидной вакциной против COVID-19, разработанной ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора», «ЭпиВакКорона» (регистрационный номер ЛП-006504). Расширенное катamnестическое наблюдение было проведено для 807 вакцинируемых, прошедших полный курс вакцинации и являющихся сотрудниками Роспотребнадзора и подведомственных учреждений (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора – 174 человека, ФКУЗ «Противочумный Центр» Роспотребнадзора – 13, ФБУН ГНЦ ПМБ – 150, территориальные отделы Роспотребнадзора по городу Москве – 470 вакцинируемых). Согласно инструкции к препарату, вакцина представляет собой химически синтезированные пептидные антигены белка 3 вируса SARS-CoV-2, конъюгированные с белком-носителем и адсорбированные на алюминий-содержащем адьюванте (алюминия гидроксиде). Вакцинация проводилась двукратно с интервалами от 14 до 21 дня. При вакцинации во ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора у 566 человек интервал между первой и второй дозой вакцины составил 14 дней, у остальных – 21 день [8].

Всем прививаемым перед вакцинацией проводилось обследование методом ПЦР на наличие вируса SARS-CoV-2 в биологическом материале, полученном из верхних дыхательных путей (мазок из зева и носа), а также определение наличия постинфекционных антител к вирусу. Исследование антител проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с определением Anti-SARS-CoV-2 (COVID-19) IgG антител к нуклеокапсидному белку на тест-системе «ArchitectSARS-CoV-2 IgG» («Abbott Diagnostics», США); а также исследование методом иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА) на тест-системе Access SARS-CoV-2 IgG (производитель «Beckman Coulter») с определением Anti-SARS-CoV-2 (COVID-19) IgG нейтрализующих антител к рецептор-связывающему домену (RBD) белка S1 и Anti-SARS-CoV-2 (COVID-19) IgM на тест-системе «ArchitectSARSCoV-2 IgM» («Abbott Diagnostics», США). Перед вакцинацией все прививаемые были осмотрены врачом.

После завершения курса вакцинации на 45 день от даты введения первой дозы проводилось исследование методом иммуноферментного анализа (ИФА) на тест-системе SARS-CoV-2-IgG-Вектор (производитель ФБУН ГНЦ ВБ "Вектор" Роспотребнадзора) на наличие поствакцинальных антител с определением коэффициента позитивности (КП) и титра. Анализ иммунологической эффективности вакцинации осуществлялся по оценке уровня КП и считался положительным при результате более 1,2 ЕД.

У вакцинированных также проводилась оценка клинических данных, включая наличие жалоб или нарушений здоровья в поствакцинальном периоде, заболевание коронавирусной инфекцией после вакцинации по специально разработанному опроснику. Полностью заполнили все позиции опросника 516 вакцинируемых. Все наблюдаемые получили полный курс вакцинации – 2 дозы вакцины и до начала вакцинации подписали добровольное информированное согласие на проведение вакцинации.

Соотношение полов среди вакцинируемых составило: мужчины 746 человек (43%), женщины 990 человек (57%). Распределение прививаемых по возрасту было следующим: до 30 лет 157 человек (9,0%), от 30 до 49 лет – 548 (31,6%), от 50 до 64 лет – 602 (34,7%), от 65 до 79 лет – 366 (21,1%), старше 80 лет – 63 вакцинируемых (3,6%).

Статистический анализ проводился с использованием Statistica 10.0. Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). При описании качественных данных использовали частоты и доли (в %) в каждой выборке. Для сравнения средних количественных значений использовали: двух групп – непарный t-критерий Стьюдента, а при сравнении трех и более подгрупп – однофакторный дисперсионный анализ. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Оценка иммунологической эффективности вакцинации была проведена у лиц разного пола и возраста. Установлено, что иммунологическая эффективность вакцинации выше у женщин – в среднем КП составил  $7,4 \pm 0,2$  ЕД, в то время как у мужчин –  $6,3 \pm 0,2$  ЕД.

Выявлены возрастные особенности иммунологической эффективности вакцинации. Установлено, что значение среднего КП имело обратную пропорциональную зависимость от возраста (величина достоверности аппроксимации значимая) (рис. 1). При этом достоверны различия удалось определить в возрастных категориях от 18 до 30 лет, от 30 до 49 лет, от 50 до 64 лет, старше 65 лет. Достоверных различий между возрастными группами старше 65 лет не установлено.

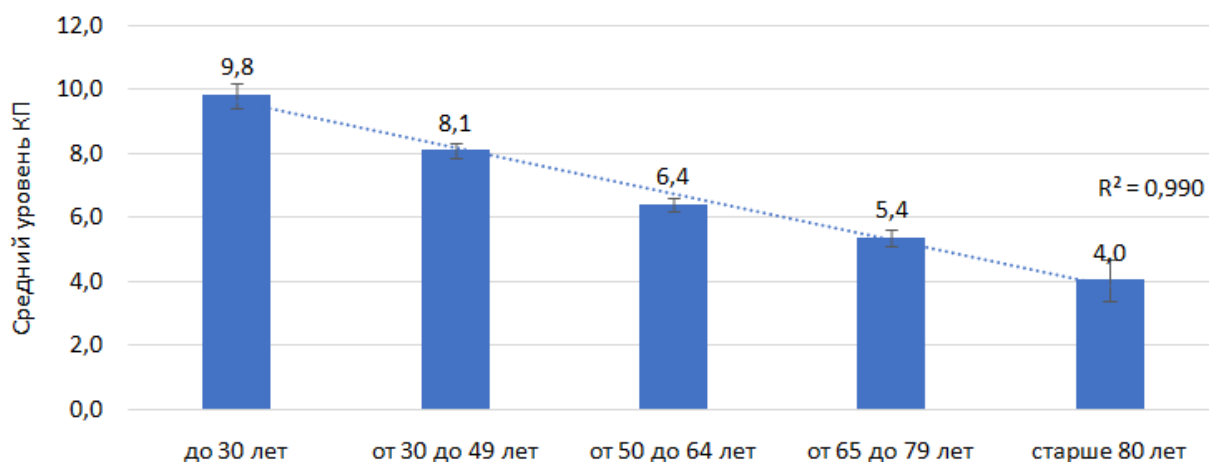


Рис. 1. Уровень коэффициента позитивности (КП) в разных возрастных группах. R2 -коэффициент детерминации

При выявлении возрастных особенностей при учете гендерного признака определено, что среднее значение КП в группе старше 30 лет у мужчин достоверно ниже, чем у женщин (рис. 2). Наиболее выражен данное явление было у лиц старше 65 лет.

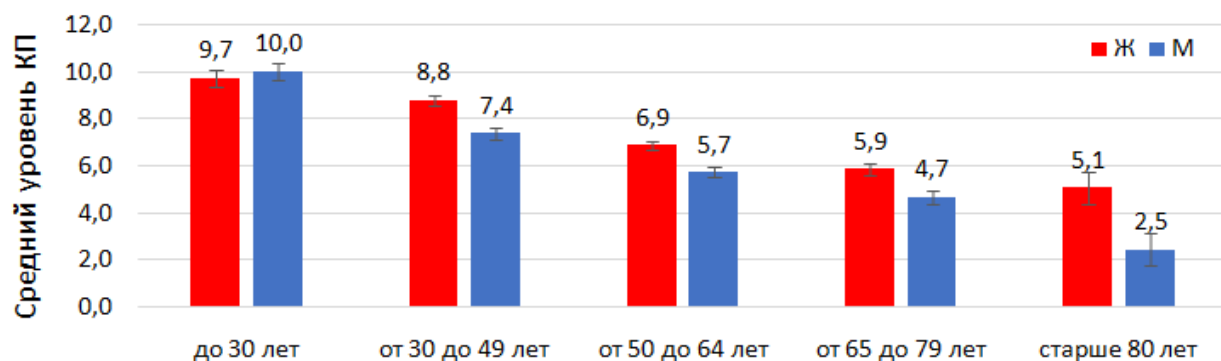


Рис. 2. Уровень коэффициента позитивности (КП) в разных возрастных группах в зависимости от пола вакцинируемого. Ж – женщины, М – мужчин

При оценке уровня титров поствакцинальных антител установлено, что более высокий титр характерен для молодого возраста (табл.1).

Таблица 1. Средний возраст пациентов с различными титрами поствакцинальных антител

Титр	Средний возраст (M±SD)
1:200	45,81±1,05
1:100	48,45±0,6
1:50	52,66±0,92
Менее 1:50	54,51±0,74

Иммунологическая эффективность вакцинации в разных возрастных группах при схемах вакцинации через 14 дней (n=566) и 21 день (n=1170) по частоте вакцинируемых с КП менее 1,2 в каждой возрастной группе достоверно не отличалась (табл. 2).

Таблица 2. Иммунологическая эффективность вакцинации в зависимости от временного интервала при проведении вакцинации

Возрастные группы	Схема вакцинации через 14 дней (n=566)		Схема вакцинации через 21 день (n=1170)	
	КП менее 1,2	Всего человек в возрастной группе	КП менее 1,2	Всего человек в возрастной группе
до 30 лет	4 (5%)	80	7 (12,3%)	57
от 30 до 49 лет	16 (9%)	178	51 (13,8%)	370
от 50 до 64 лет	45 (20,8%)	216	80 (20,7%)	386
от 65 до 79 лет	27 (32,1%)	84	81 (28,7%)	282
старше 80 лет	2 (25%)	8	22 (29,3%)	75
Всего	94 (16,6%)	566	241(20,6%)	1170

Примечание: % рассчитан исходя из количества человек в данной возрастной группе

При оценке интервала между введениями вакцины установлено, что более высокий уровень КП был достигнут при вакцинации по схеме через 14 дней  $7,7\pm 0,2$  ЕД, наравне с этим, при схеме вакцинации через 21 день данный показатель составил  $6,6\pm 0,2$  ЕД.

Переносимость вакцинации у всех вакцинируемых оценена как хорошая. При анализе частоты и спектра развития поствакцинальных реакций среди вакцинируемых, на основе данных опросника в поствакцинальном периоде установлено, что серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было (табл. 3). Наиболее частой жалобой вакцинируемых была болезненность в месте введения вакцины (53,9% привитых). Длительность сохранения болезненности не превышала 3 суток (табл. 3).

Таблица 3. Поствакцинальные реакции

Жалобы и симптомы в поствакцинальном периоде у вакцинируемых	Абс.	%
Общие вакцинальные реакции		
Повышение температуры до 37-37,5 С0	33	6,4
Повышение температуры тела более 37,5 С0	8	1,6
Слабость, сонливость	10	1,9
Местные вакцинальные реакции		
Болезненность в месте введения вакцины	278	53,9
Появление отека в месте введения вакцины	5	1,0
Всего	334	64,7

## Обсуждение результатов исследования

Полученные данные о более высокой иммунологической эффективности вакцинации у женщин – среднее КП  $7,4\pm 0,2$  ЕД, в то время как у мужчин –  $6,3\pm 0,2$  ЕД, возможно, связаны с особенностью гормонального фона. Женские половые гормоны (эстроген и прогестерон), и мужские половые

гормоны (тестостерон), а также другие андрогены, модулируют широкий спектр биологических процессов, включая различные аспекты функционирования иммунной системы. В ряде доклинических и клинических исследований показан противовоспалительный эффект тестостерона, который может способствовать ослаблению иммунного ответа на инфекцию и вакцинацию у мужчин [9]. Определено, что 5-липоксигеназа (5-LO) является ключевым ферментом, участвующим в синтезе лейкотриенов, которые являются провоспалительными медиаторами. Установлено, что моноциты у женщин образуют больше (в 1,8 раза) 5-LO, чем у мужчин. При этом стимуляция метаболитом тестостерона 5- $\alpha$ -дигидротестостероном (DHT) (10 нМ) в женском организме приводит к подавлению синтеза 5-LO, а у мужчин подавляет продукцию TNF- $\alpha$ , и IL-6. Тестостерон у мужчин также способен ослаблять IFN- $\gamma$ -индуцированный цитокиновый ответ. В то время как введение физиологических уровней тестостерона ( $2 \times 10^{-7}$  до  $2 \times 10^{-9}$  моль/л) лицам женского пола приводил к повышению уровня моноцитов, продуцирующих IL-12 и IL-1 $\beta$  (провоспалительных цитокинов) [9].

Согласно данным генетики – женщины, в отличие от подавляющего большинства мужчин, имеют гены, модулирующие выработку высокого уровня экспрессии CD4 Т-клетках, что свидетельствует об усиленном адаптивном иммунном ответе. Генетической особенностью мужского пола являются гены, отвечающие за высокую экспрессию миелоидных клеток (кластеры моноцитов/макрофагов и нейтрофилов/базофилов), что свидетельствует о силе врожденного иммунитета (фагоцитоз) [3].

Выявленные изменения среднего КП обратно пропорциональные возрасту могут быть объяснены возрастными изменениями иммунной системы. У лиц старше 60-65 лет происходит «реконструкция» иммунной системы за счет уменьшения наивных клеток и увеличения дисфункциональных клеток памяти, возникает инволюция лимфоидных органов что приводит к большей восприимчивости к инфекционным заболеваниям и снижению реакции на вакцинацию [4]. Так, низкий иммунный ответ ассоциирован с ограниченным разнообразием репертуара TCR в сочетании с повышенной олигоклональной экспансией стареющих Т-клеток. Наличие хроническое воспаления, обусловлено как хроническим повреждением тканей, индуцируемого самореактивными Т-клетками, так и провоспалительным старением соматических клеток. У пожилых лиц также усилена генерация поликлональных Treg клеток в состарившемся, атрофированном тимусе и накопление Treg в состарившихся периферических вторичных лимфоидных органах. Все это может приводить к значительным нарушениям противoinфекционного иммунного ответа [12]. О подобных возрастных и гендерных различиях иммунологической эффективности вакцинации сообщалось в ряде исследований [4, 5, 8].

Переносимость вакцинации в нашем исследовании у всех вакцинируемых была хорошей. В литературе сообщается о ряде местных и общих побочных реакций на различные вакцины COVID-19. В проведенных исследованиях по применению «ЭпиВакКорона» сообщено о легких симптомах реактогенности, продолжительность которых составила несколько дней. Наши результаты согласуются с предыдущими исследованиями, которые показали, что ряд вакцин COVID-19 в целом безопасны и эффективны [1, 2, 14].

## Выводы

1. Пептидная вакцина против COVID-19, разработанная ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора», показала хорошую переносимость и иммуногенность, которая выше у лиц женского пола и характеризуется обратно пропорциональной зависимостью от возраста.
2. Схемы вакцинации второй дозой вакцины через 14 и 21 день являются сопоставимыми по иммунологической эффективности во всех возрастных группах.

## Литература (references)

1. Рыжиков А.Б., Рыжиков Е.А., Богрянцева М.П. др. Простое слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование безопасности, реактогенности и иммуногенности вакцины «ЭпиВакКорона» для профилактики COVID-19 на добровольцах в возрасте 18-60 лет (фаза I-II) // Инфекция и иммунитет. – 2021. – №11(2). – С. 283-296. [Ryzhikov A.B., Ryzhikov E.A., Bogryantseva M.P. i dr. *Infectia i immunitet*. Infection and immunity. – 2021. – N11(2). – P. 283-296. (in Russian)]

2. Рыжиков А.Б., Рыжиков Е.А., Богрянцева М.П. и др. Иммуногенные и протективные свойства пептидной вакцины против SARS-CoV-2 // Вестник РАМН. – 2021. – №76(1). – С. 5-19. [Ryzhikov A.B., Ryzhikov E.A., Bogryantseva M.P. et al. *Vestnik RAMN*. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. – 2021. – V.76, N1. – P. 5-19. (in Russian)]
3. Bongen E., Lucian H., Khatri A. et al. Sex Differences in the Blood Transcriptome Identify Robust Changes in Immune Cell Proportions with Aging and Influenza Infection // *Cell Reports*. – 2019. – V.29, N7. – P. 1961-1973.
4. Ciabattini A., Nardini C., Santoro F. et al. Vaccination in the elderly: The challenge of immune changes with aging // *Semin Immunology*. – 2018. – N40. – P. 83-94.
5. Fink A.L., Engle K., Ursin R.L. et al. Biological sex affects vaccine efficacy and protection against influenza in mice // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2018. – V.115, N49. – P. 12477-12482.
6. Herman B., Wong MC, Viwattanakulvanid P. Vaccination status, favipiravir, and micronutrient supplementation roles in post-COVID symptoms: A longitudinal study // *PLoS One*. – 2022. – V.17, N7. – P. e0271385.
7. Instructions for the medical use of the drug "EpiVacCorona vaccine based on peptide antigens for the prevention of COVID-19" – 20.05.2021. URL:[http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=fa7efa73-4f93-4e05-b467-03998160616d&t](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fa7efa73-4f93-4e05-b467-03998160616d&t)
8. Kawasuji H., Morinaga Y., Tani H. et al. Age-Dependent Reduction in Neutralization against Alpha and Beta Variants of BNT162b2 SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immunity // *Microbiology Spectrum*. – 2021. – V.9, N3. – P. e0056121.
9. Shepherd R., Cheung A.S., Pang K. et al. Sexual Dimorphism in Innate Immunity: The Role of Sex Hormones and Epigenetics // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – V.21, N11. – P. 604000.
10. The Russian Ministry of Health has registered the world's first vaccine against COVID-19. – 20.05.2021. URL:<https://minzdrav.gov.ru/news/2020/08/11/14657-minzdrav-rossii-zaregistriroval-pervuyu-v-mire-vaktsinu-ot-covid-19>
11. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2023. Available at: – 10.01.2024. URL:<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2023/summary/>
12. Wang W., Thomas R., Oh J., Su D.M. Thymic Aging May Be Associated with COVID-19 Pathophysiology in the Elderly // *Cells*. – 2021. – V.10, N1. – P. 628.
13. Weir C., Sung-In Jang H., Fernando S.L. The role of lymphocyte transformation tests (LTT) in suspected severe delayed hypersensitivity reactions following COVID-19 vaccination // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. – 2023. – V.19, N1. – P. 2182527.
14. WHO. COVID-19 advice for the public: Getting vaccinated. 20.12.2023. URL:<https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/advice> (in Russian)

## Информация об авторах

*Горелов Александр Васильевич* – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; профессор кафедры детских болезней, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). E-mail: [gorelov@cmd.su](mailto:gorelov@cmd.su)

*Плоскирева Антонина Александровна* – доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора по клинической работе ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. E-mail: [mailto:ludamed16@mail.ru](mailto:mailto:ludamed16@mail.ru)

*Музыка Анна Драгиевна* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. E-mail: [zdk@pcr.ru](mailto:zdk@pcr.ru)

*Понежева Жанна Бетовна* – доктор медицинских наук, заведующая клиническим отделом инфекционной патологии, ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. E-mail: [nikolitch-anna@yandex.ru](mailto:nikolitch-anna@yandex.ru)

*Углева Светлана Викторовна* – доктор медицинских наук, руководитель научно-аналитического отдела ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. E-mail: [ugleva@cmd.su](mailto:ugleva@cmd.su)

*Погорелова Ольга Олеговна* – кандидат медицинских наук, научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, <http://orcid.org/0000-0002-3346-1132> E-mail: [rogorelova@cmd.su](mailto:rogorelova@cmd.su)

*Омарова Хадиджат Гаджиевна* – кандидат медицинских наук, руководитель отдела клинических исследований ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. E-mail: [omarova@cmd.su](mailto:omarova@cmd.su)

*Николаева Светлана Викторовна* – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. E-mail: dissovet@pcr.ru

*Усенко Денис Валериевич* – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. E-mail: ucheba@pcr.ru

*Марьин Герман Геннадьевич* – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры эпидемиологии инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы». E-mail: programn@gmail.com

*Медведева Евгения Александровна* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО РУМ. E-mail: evgeniya0103med@yandex.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 22.02.2024

Принята к печати 15.03.2024

УДК 615.03:616.47-022-085.281

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.1.3 EDN: EZDOPS

**ДИНАМИКА ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ РАНЕВЫХ ИНФЕКЦИЙ И МИКРОБНОЙ ОЦЕНКИ КОЛОНИЗАЦИИ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ КАК ПРЕДПОСЫЛКИ ДЛЯ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ**© Соколова Т.Ф.<sup>1</sup>, Фоминых С.Г.<sup>1</sup>, Шукиль Л.В.<sup>1</sup>, Разумовская А.А., Скотников А.С.<sup>2</sup><sup>1</sup>Омский государственный медицинский университет, Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12<sup>2</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2*Резюме*

**Цель.** Оценить динамику этиологической структуры и качественных свойств раневых возбудителей у пострадавших с политравмой, массивность и длительность колонизации микроорганизмами крови и внутренних органов крыс с травмами и ранениями для совершенствования антибиотикотерапии.

**Методика.** В эксперименте изучена микробная обсемененность внутренних органов крыс после травм и ранений; после введения животным *P. aeruginosa* и показан высокий риск летального исхода при экспериментальной травматической болезни, сопряженной с наличием синегнойной инфекции. Для выяснения этиологической структуры раневых инфекций и вклада *P. aeruginosa* в структуру гнойно-септических осложнений у больных с политравмой в условиях реальной клинической практики проведены бактериологические исследования отделяемого ран больных с травматической болезнью, пролеченных в 2014-2022 гг. в многопрофильном стационаре неотложной медицинской помощи г. Омска. Чувствительность патогенов к антибиотикам определяли диско-диффузным методом на среде Мюллера-Хинтон в соответствии со стандартами CLSI.

**Результаты.** В эксперименте через 1 сутки после травмы количество инфицированных крыс составило 67,5%. Через 30 суток бактериемия наблюдалась у каждого пятого, колонизация внутренних органов у каждой третьей, головного мозга у каждого шестого. Инфицирование травмированных животных *P. aeruginosa* привело к обильному росту патогенов в легких, печени, селезенки, лимфоузлах, головном мозге. В раневом содержимом пострадавших от политравмы выявлены преимущественно грамотрицательные бактерии (66,5%), на долю грамположительных пришлось – 31,0%. Наиболее часто встречались *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*. *E. coli* была высокочувствительна к цефоперазон/сульбактаму, имипенем/циластатину, меропенему, эртапенему, *K. pneumoniae* – к полимиксину, *S. aureus* – ко всем антистафилококковым средствам, кроме бензилпеницилина.

**Заключение.** Экспериментальные данные выявили абсолютную необходимость назначения антибиотиков в случае политравмы. Ввиду выявленных особенностей этиологии и локализации инфекционных осложнений антимикробный спектр средств этиотропной терапии должен быть широким, включающем в том числе и *P. aeruginosa*.

*Ключевые слова:* возбудители раневых инфекций, политравмы, микробная колонизация внутренних органов, антибактериальная терапия

**DYNAMICS OF THE ETIOLOGICAL STRUCTURE OF WOUND INFECTIONS AND MICROBIAL ASSESSMENT OF COLONIZATION OF INTERNAL ORGANS AS PREREQUISITES FOR IMPROVING ANTIBACTERIAL THERAPY**Sokolova T.F.<sup>1</sup>, Fominykh S.G.<sup>1</sup>, Shukil L.V.<sup>1</sup>, Razumovskaya A.A.<sup>1</sup>, Skonikov A.S.<sup>2</sup><sup>1</sup>Omsk State Medical University, 12, Lenin St., 644099, Omsk, Russia<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8-2, Trubetskaya St., Moscow, Russian Federation, 119991*Abstract*

**Objective.** To evaluate the dynamics of the etiological structure and qualitative properties of wound pathogens in polytrauma victims, the massiveness and duration of colonization by microorganisms of the blood and internal organs of rats with traumas and wounds to improve antibiotic therapy.



**Methods.** In the experiment, the microbial contamination of the internal organs of rats after injuries and wounds was studied; after the introduction of *P. aeruginosa* to animals, and a high risk of death in experimental traumatic disease associated with the presence of pseudomonas infection was shown. To clarify the etiological structure of wound infections and the contribution of *P. aeruginosa* to the structure of purulent-septic complications in patients with polytrauma in real clinical practice, bacteriological studies of wound discharge in patients with traumatic disease treated in 2014-2022 were carried out in the multidisciplinary hospital of emergency medical care in Omsk. The sensitivity of pathogens to antibiotics was determined by the disco-diffuse method on a Muller-Hinton medium in accordance with CLSI standards.

**Results.** In the experiment, 1 day after the injury, the number of infected rats was 67.5%. The microbial contamination of the lungs, spleen, and liver of animals reached 40.3%. After 30 days, bacteremia was observed in every fifth, colonization of internal organs in every third, and brain in every sixth animal. Infection of injured animals with *P. aeruginosa* led to an abundant growth of pathogens in the lungs, liver, spleen, lymph nodes, and brain. Predominantly gram-negative bacteria (66.5%) were detected in the wound contents of polytrauma victims, while gram-positive bacteria accounted for 31.0%. The most common were *E. coli*, *K. pneumonia*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*. *E. coli* was highly sensitive to cefoperazone/sulbactam, imipenem/cilastatin, meropenem, ertapenem, *K. pneumonia* – to polymyxin, *S. aureus* – to all antistaphylococcal agents, except benzylpenicillin.

**Conclusion.** Experimental data revealed the absolute necessity of prescribing antibiotics in case of polytrauma. Due to the revealed features of the etiology and localization of infectious complications, the antimicrobial spectrum of etiotropic therapy should be wide, including *P. aeruginosa*. The leading pathogens of wound infections in real clinical practice were *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*.

**Keywords:** pathogens of wound infections, polytrauma, microbial colonization of internal organs, antibacterial therapy

## Введение

Актуальность изучения распространения, диагностики и лечения инфекционных заболеваний постоянно повышается, а в настоящее время стала одной из наиболее значимых задач современного здравоохранения [3, 11]. По данным ВОЗ страдает в мире более 1,4 млн. человек только внутрибольничными инфекциями [12, 15]. В развитых странах от 5 до 10% пациентов приобретают одно и более инфекционное осложнение, находясь на лечении в многопрофильных стационарах [13, 14]. Значимость данной проблемы обусловлена не только распространенностью вне и внутрибольничных инфекций, но и огромным спектром возможных возбудителей с постоянно меняющимися качественными свойствами в условиях вне и внутригоспитальных инфекций, особенностями микробной колонизации внутренних органов [5, 10].

Тяжелые травмы и ранения являются главной моделью для специалистов, изучающих проблему хирургической инфекции [2]. Инфекционные осложнения оказываются наиболее частыми проявлениями висцеральной патологии при тяжелой травме, а также могут быть обусловлены присоединением госпитальной инфекции в период оказания стационарной медицинской помощи [8]. Смертность в результате гнойно-септических осложнений после тяжелой механической травмы высока: в остром периоде – 21,4%, и увеличением ее в сроке более 10 суток до 50,6% [1]. Поздняя летальность в 90,9% случаев была связана с септическими осложнениями [7].

Своевременное и правильное лечение способно снизить количество инфекционных осложнений [5, 7]. Эффективность лечения зависит не только от рационального выбора средств противомикробной терапии в зависимости от количественной и качественной характеристики патогенов, но и от возможности полноценной эрадикации инфекционного агента из тканей, вызванных особенностями инфицирования тех или иных органов. Места преимущественной локализации инфекционной патологии, частота развития бактериемии, качественные характеристики микрофлоры, выраженность микробной обсемененности внутренних органов при раневой инфекции изучены недостаточно. Представляется важным для дальнейшей оптимизации антибактериальной терапии изучить динамику структуры и качественных свойств возбудителей раневого инфекционного процесса, особенно в условиях многопрофильных стационаров, дополнив их экспериментальными исследованиями микробной обсемененности внутренних органов.

Цель исследования – оценить динамику структуры и качественных свойств возбудителей у пострадавших с раневой инфекцией; массивность и длительность колонизации микроорганизмами крови и внутренних органов крыс с тяжелыми травмами и ранениями для дальнейшего совершенствования антибиотикотерапии и обеспечения рационального применения антимикробных препаратов в условиях стационара.

## Методика

В исследование включены 14 179 проб отделяемого ран пострадавших с тяжелой механической травмой, которые проходили лечение в 2014–2022 г.г. в БУЗОО ГК «БСМП № 1», оказывающему неотложную, преимущественно хирургическую, помощь населению г. Омска. Чувствительность микробных патогенов к антимикробным препаратам определяли диско-диффузным методом на среде Мюллера-Хинтон в соответствии со стандартами CLSI. Качественные свойства возбудителей описаны с помощью среднего значения диаметра зоны торможения роста ( $d$ ) тестируемых колоний микроорганизма под воздействием исследуемого препарата, медианы ( $Me$ ), верхнего ( $V25$ ) и нижнего квартилей ( $V75$ ), свидетельствующих о 50% частоте встречаемости признака, 25% и 75%, соответственно.

На экспериментальном материале проведен анализ особенностей инфицирования белых половозрелых крыс, перенесших тяжелую механическую травму ( $n=143$ ). Изучена динамика (через 1, 7, 14 и 30 суток после травмы) частоты развития бактериемии, микробной обсемененности внутренних органов с выявлением состава микроорганизмов. Исследования выполнены в соответствии с требованиями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123, Страсбург, 1986 г.), приказами МЗ СССР №755 от 12.08.77, №701 от 27.07.78 МЗ СССР, № 742 Министерства высшего и среднего специального образования СССР от 13.11.84. Моделирование тяжелой сочетанной травмы проводили под наркозом – тиопентал натрия, 30 мг/кг массы тела внутривенно (ОАО «Синтез», Россия) по способу Нобла-Коллипа путем многократного (700–750 разового) падения крысы с высоты 0,5 м. Животные получали тяжелые повреждения головного мозга, сочетающиеся с множественными ранениями, переломами ребер, конечностей, таза, позвоночника, повреждениями внутренних органов. Летальность составила 49,7%. Для оценки контаминации органов и тканей при синегнойной инфекции 40 травмированным крысам и 20 крысам без травм вводили  $10 \times 10^9$  клеток суточной культуры *P. aeruginosa* внутривенно ( $0,5 DL_{50}$ ). Наблюдение за животными проводили в течение 5 суток после введения синегнойной палочки.

Бактериологические исследования включали определение массивности и длительности колонизации микроорганизмами крови, тканей головного мозга, легких, селезенки, печени экспериментальных животных. Кровь из полости сердца засеивали на «двойную среду» и «среду для контроля стерильности» с высевами на 5% кровяной агар. Для исследования микробной обсемененности внутренних органов на плотных питательных средах делали отпечатки свежими срезами кусочков органов (площадь 2 см<sup>2</sup>) забранных в асептических условиях. В качестве методов идентификации микроорганизмов применяли микроскопическое исследование, посев на селективные и хромогенные питательные среды, иммунохимические и биохимические методы.

Для количественных оценок центральных тенденций анализируемых выборок использовались средние значения. Проверка нормальности выборок осуществлялась при помощи критерия хи-квадрат. Для сравнения выборочных средних использовался t-критерий Стьюдента [4]. Проверка статистических гипотез проводилась на уровне значимости 0,05. Для автоматизации статистических вычислений использовался табличный процессор Microsoft Excel.

## Результаты и их обсуждение

Исследование раневой инфекции у больных с повреждением тканей в результате механического воздействия показало, что в общей структуре выявленных возбудителей в ранах преобладала грамотрицательная флора, она регистрировалась в 66,5% случаев. В 31,0% определялась грамположительные бактерии, в 2,2% – грибы. В структуре раневых микроорганизмов, выделенных в 2022 г., наиболее часто встречались пять основных бактериальных патогенов: *E. coli* с долей  $27,0 \pm 1,4\%$ , *K. pneumoniae* –  $24,1 \pm 6,5\%$ , *S. aureus* –  $21,0 \pm 2,1\%$ , *P. aeruginosa* –  $8,1 \pm 2,3\%$ , *S. epidermidis* –  $6,4 \pm 2,2\%$ . Полученные данные о доминировании *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *S. epidermidis* не противоречат общероссийским данным, хотя региональная и локальная этиология имеет свою специфику и особенности [5, 10].

Анализ этиологической структуры бактериальных возбудителей в динамике с 2014 по 2022 гг. выявил, что доля *S. aureus* с 2014 по 2016 гг. повышалась до 35,9%, затем, в течение 5 последующих лет плавно снижалась, достигая 12,7% в 2020 г. С 2021 г. наметилась тенденция повышения доли *S. aureus*. При этом доля *S. epidermidis* в 2022 г. уменьшилась в сравнение с 2014 г. в 2,1 раза. Динамика количественных показателей *E. coli* имела иную направленность. На протяжении всего периода наблюдения отмечалось плавное ежегодное повышение доли *E. coli* и достижение ею роли ведущего патогена при раневой инфекции в 2022 г. (табл. 1). Удельный вес *K. pneumoniae* варьировал на уровне 19,7 – 24,1 %, *P. aeruginosa* – 7,9-8,9%.

Таблица 1. Структура раневых инфекций (%)

Вид возбудителя	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
<i>S. aureus</i>	28,4	33,1	35,9	29,5	25,6	24,2	12,7	18,9	21,0
<i>E. coli</i>	16,0	17,4	17,3	22,1	27,7	20,3	28,7	25,6	27,0
<i>K. pneumoniae</i>	19,7	16,1	14,8	17,0	16,7	21,0	22,4	17,6	24,1
<i>S. epidermidis</i>	13,6	12,0	5,5	9,3	8,2	7,4	9,9	12,5	6,4
<i>P. aeruginosa</i>	7,9	7,8	11,2	8,5	7,5	8,2	9,7	6,8	8,9
<i>E. faecalis</i>	1,6	1,2	2,7	1,9	4,6	3,5	1,6	1,8	1,1
<i>Acinetobacter spp.</i>	0,4	0,4	2,2	1,0	2,9	5,7	3,7	5,3	3,0
<i>P. mirabilis</i>	2,5	1,5	2,0	1,9	2,3	1,2	2,7	0,8	1,0
<i>S. pyogenes</i>	3,3	2,0	3,0	3,1	2,0	3,2	1,6	5,2	1,8

Значимость тестирования качественных свойств микробных популяций был подтверждено исследованиями проведенными в 2022 г. (4516 случаев) по выявлению чувствительности ведущих раневых патогенов к следующим противомикробным препаратам: бензилпеницилину (n=136), оксацилину (n=112), ампицилину (n=530), цефазолину (n=41), цефтриаксону (n=185), цефотаксиму (n=188), цефепиму (n=109), цефепиразон/сульбактаму (n=458), имипенем/циластатину (n=544), меропенему (n=117), эртапенему (n=544), азтреонаму (n=38), ванкомицину (n=198), линезолиду (n=201), ципрофлоксацину (n=244), левофлоксацину (n=326), моксифлоксацину (n=287), амикацину (n=244), рифампицину (n=282), полимиксину (n=80), фосфомицину (n=52).

У выделенных штаммов *E. coli* выявлена полная чувствительность к цефепиразон/сульбактаму (100%, n=246, d=20,9 мм, Me=24,0 мм, V<sub>25</sub>=20,0 мм, V<sub>75</sub>=27,0 мм), имипенем/циластатину (100%, n=179, d=23,0 мм, Me=26,0 мм, V<sub>25</sub>=20,0 мм, V<sub>75</sub>=29,0 мм), меропенему (100%, n=44, d=20,8 мм, Me=20,5 мм, V<sub>25</sub>=20,0 мм, V<sub>75</sub>=24,0 мм), эртапенему (100%, n=109, d=23,6 мм, Me=25,0 мм, V<sub>25</sub>=23,0 мм, V<sub>75</sub>=30,0 мм). Высокая чувствительность (75%) колоний раневой *E. coli* наблюдалась к левофлоксацину (75%, n=125, d=19,0 мм, Me=25,0 мм, V<sub>25</sub>=0 мм, V<sub>75</sub>=27,0 мм), моксифлоксацину (75%, n=142, d=13,6 мм, Me=16,0 мм, V<sub>25</sub>=0 мм, V<sub>75</sub>=25,0 мм), амикацину (75%, n=84, d=15,06 мм, Me=20,0 мм, V<sub>25</sub>=10,5 мм, V<sub>75</sub>=20,0 мм), полимиксину (75%, n=30, d=13,2 мм, Me=16,0 мм, V<sub>25</sub>=0 мм, V<sub>75</sub>=20,0 мм), фосфомицину (75%, n=42, d=15,2 мм, Me=10,0 мм, V<sub>25</sub>=0 мм, V<sub>75</sub>=24,0 мм).

Исследования качественных свойств *K. pneumoniae* показали 100% чувствительность данного микроорганизма к полимиксину (100%, n=50, d=15,9 мм, Me=17,0 мм, V<sub>25</sub>=14,0 мм, V<sub>75</sub>=16,0 мм). 75% изолятов были чувствительны к имипенем/циластатину (75%, n=168, d=14,3 мм, Me=20,0 мм, V<sub>25</sub>=0 мм, V<sub>75</sub>=20,0 мм), цефоперазон/сульбактаму (75%, n=212, d=14,2 мм, Me=20,0 мм, V<sub>25</sub>=0 мм, V<sub>75</sub>=24,0 мм).

*S. aureus* был высокочувствителен ко всем исследованным антистафилококковым средствам кроме бензилпеницилина: оксацилину (100%, n=112, d=17,68 мм, Me=24,0 мм, V<sub>25</sub>=0 мм, V<sub>75</sub>=26,0 мм), цефазолину (100%, n=41, d=21,55 мм, Me=25,0 мм, V<sub>25</sub>=24,0 мм, V<sub>75</sub>=29,0 мм), цефтриаксону (100%, n=75, d=20,88 мм, Me=24,0 мм, V<sub>25</sub>=0 мм, V<sub>75</sub>=16,0 мм), рифампицину (100%, n=282, d=25,77 мм, Me=27,0 мм, V<sub>25</sub>=24,0 мм, V<sub>75</sub>=30,0 мм), ванкомицину (100%, n=198, d=18,89 мм, Me=20,0 мм, V<sub>25</sub>=17,0 мм, V<sub>75</sub>=20,0 мм), линезолиду (100%, n=201, d=27,42 мм, Me=26,0 мм, V<sub>25</sub>=24,0 мм, V<sub>75</sub>=30,0 мм), ципрофлоксацину (100%, n=80, d=18,06 мм, Me=25,0 мм, V<sub>25</sub>=0 мм, V<sub>75</sub>=26,0 мм), левофлоксацину (100%, n=81, d=20,24 мм, Me=25,0 мм, V<sub>25</sub>=17,0 мм, V<sub>75</sub>=27,0 мм), моксифлоксацину (100%, n=120, d=18,33 мм, Me=25,0 мм, V<sub>25</sub>=10,0 мм, V<sub>75</sub>=27,0 мм), имипенем/циластатину (100%, n=157, d=19,58 мм, Me=24,0 мм, V<sub>25</sub>=12,0 мм, V<sub>75</sub>=29,0 мм), меропенему (100%, n=22, d=24,64 мм, Me=24,5 мм, V<sub>25</sub>=24,0 мм, V<sub>75</sub>=29,0 мм).

Экспериментальные данные выявили, что через 1 сутки после травмы количество инфицированных крыс составила 67,5%. У 27,2% крыс регистрировалась бактериемия. Микробная обсемененность внутренних органов: легких, селезенки, печени была в 1,5 раз выше (табл. 2). При этом исследование бактериологических посевов из отпечатков головного мозга крыс, перенесших

травму, не выявило роста микроорганизмов. Через 1 сутки после травмы головной мозг животных оставался стерильным.

Через 7 суток после травмы количество инфицированных крыс уменьшилось (табл. 2). Данное снижение показателя в динамике травматической болезни может быть связано с интенсивной гибелью животных в первую неделю после травмы (погибло 26,6% крыс), и прежде всего, гибелью травмированных крыс с гнойно-септическими осложнениями. Бактериологические посевы крови и внутренних органов свидетельствуют о том, что количество положительных проб снизилось. Особенностью данного периода явилось то, что головной мозг утратил стерильность, у 18,3% крыс посев материала на питательные среды выявил рост микрофлоры. В динамике травматической болезни через 14 суток отмечена стабилизация показателей, характеризующих бактериальную обсемененность крови, внутренних органов и головного мозга, на уровне 7 суток.

Таблица 2. Динамика бактериальной контаминации крови, внутренних органов и головного мозга крыс, перенесших тяжелую механическую травму ( $P \pm m$ )

Показатель	Время после травмы, сутки			
	1	7	14	30
Количество инфицированных крыс, %	67,5±1,84	55,7±1,52*	56,4±1,53*	68,8±1,87
Бактериемия, %	27,2±0,74	12,4±0,34*	13,1±0,36*	21,7±0,59*
Обсемененность внутренних органов, %	40,3±1,10	25,0±0,68*	24,2±0,66*	31,0±0,84
Обсемененность головного мозга, %	0	18,3±0,50*	19,1±0,52*	16,1±0,44*

Примечание: \* – достоверность различий между показателями 1 суток и последующих сроков ( $p < 0,05$ )

Через 30 суток после перенесенной тяжелой сочетанной травмы количество инфицированных крыс увеличилось. Микроорганизмы высевались как из крови, так и внутренних органов крыс: бактериемия наблюдалась у каждой 5 травмированной крысы, бактериальная контаминация внутренних органов у каждого третьего животного, микробная обсемененность ткани головного мозга у каждой шестой крысы (табл. 2).

Микрофлора крови и очагов инфекции в тканях внутренних органов была представлена преимущественно факультативно-анаэробными бактериями, чаще встречающимися в монокультуре (79%) и реже в ассоциации патогенов (21%). По частоте выделения в моноэтиологической и ассоциативной формах, суммарно, микроорганизмы составили следующий по убывающей ранговый ряд: бактерии семейства *Micrococcaceae*, род *Staphylococcus*: *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, представители семейства *Enterobacteriaceae*: *E. coli*, *Citrobacter freundii* и семейства *Enterococcaceae*: *E. faecalis*. У 25,1% крыс, перенесших травму, обнаружены биохимически идентичные варианты микрофлоры, выделенной из органов и сред организма. Так микробный пейзаж печени, крови и селезенки, головного мозга и селезенки этих животных состоял из аналогичных микроорганизмов.

Согласно перечня антибиотикорезистентных бактерий, представляющих наибольшую опасность для здоровья человека, опубликованного ВОЗ в 2017 г. ряд выделенных нами микроорганизмов являются антибиотикорезистентными: стафилококки и энтерококки относятся к высокому уровню опасности, синегнойная палочка к критически высокому уровню опасности [16]. Возрастающая роль синегнойной палочки, как возбудителя госпитальных инфекций связана не только с низкой ее чувствительности к большинству антибиотиков, но и высокой частотой ее распространения, тяжестью течения вызываемых ею инфекционных осложнений [6]. Распространенность синегнойной инфекции лидирует в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ): *P. aeruginosa* является возбудителем примерно от 10 до 20% всех бактериальных инфекций в этих отделениях [9].

Эксперименты по инфицированию животных синегнойной палочкой показали, что введение *P. aeruginosa* не травмированным крысам вызывало развитие гнойно-воспалительных процессов, приводящих к гибели 20% животных в течение пятидневного срока наблюдения. При вскрытии погибших крыс в легких, печени, селезенке, паховых лимфоузлах, головном мозге животных отмечены признаки воспаления, обусловленного микробной флорой. Микробиологическое исследование внутренних органов показало, что инфекционный процесс был вызван синегнойной палочкой. В ткани головного мозга отмечен крайне скудный рост *P. aeruginosa*. Обильный рост культивируемых бактерий отмечен в тканях легких, печени, селезенки, паховых лимфоузлов.

Инфицирование животных *P. aeruginosa* на фоне травмы показали, что их гибель в течение 5 суток наблюдения увеличилась. Летальность 72,4%. Большая часть животных погибла в 1 сутки болезни

(62,5%). При вскрытии погибших крыс отмечены увеличение и полнокровие легких, печени, селезенки, паховых лимфоузлов. В брюшной полости обнаружено большое количество экссудата. Под теменной костью у 30,0% животных выявлены гематомы. Анализ бактериологических посевов отпечатков ткани легких, печени, селезенке, паховых лимфоузлов выявил обильный рост синегнойной палочки. Бактериальный рост из отпечатков ткани головного мозга у половины крыс был скудным, у второй половины обильным.

Таким образом, полученные экспериментальные данные подтвердили абсолютную необходимость назначения антибиотиков при тяжелой сочетанной травме. Ввиду выявленных особенностей этиологии и локализации инфекционных осложнений спектр предпочитаемых средств антимикробной терапии должен быть широким. В каждом третьем случае следует предполагать назначение нескольких противомикробных средств из-за генерализации инфекции при тяжелой травме и наличия посттравматического менингита, в каждом втором случае назначать препарат, обладающий антисинегнойной активностью.

## Выводы

1. Ведущими возбудителями раневых инфекций у пациентов явились грамотрицательные микроорганизмы со стабильно большой долей: *E. coli* – 27,0±1,4%, *K. pneumonia* – 24,1±6,5%, а также *S. aureus* – 21,0±2,1%, %, *S. epidermidis* – 6,4±2,2 %, *P. aeruginosa* – 8,1±2,3%.
2. В лечении больных с раневыми инфекциями, обусловленными *E. coli* 100% перспективны защищенные цефалоспорины и все карбапенемы, 75% – цефалоспорины III-IV, аминогликозиды, фторхинолоны. При клебсиеллезных инфекциях в 100% – полимиксин, 75% – защищенные цефалоспорины и карбапенемы. При стафилококковых раневых инфекциях эффективна вся палитра антистафилококковых средств, за исключением природного пенициллина.
3. Частота развития инфекционных осложнений при тяжелой травме через 1 сутки после ее моделирования у крыс составляла 67,5% и оставалась высокой на протяжении всего срока наблюдения (30 суток). У 27,2% крыс выявлена генерализация инфекционного процесса. Ведущее место среди выделенных микроорганизмов как в моноформе, так и в миксткультуре занимали бактерии семейств *Micrococcoaceae* (род *Staphylococcus*), *Enterobacteriaceae*, с превалированием *E. coli*, а также бактерий семейства *Enterococcaceae*.
4. Наибольший удельный вес в структуре инфекционных осложнений имели висцеральные осложнения – 40,3%. В динамике болезни превалировала микробная обсемененность внутренних органов: легких, селезенки, печени, которая на протяжении всего срока обследования была почти в 2 раза выше, чем в крови и головном мозге. При этом через 1 сутки после нанесения травмы головной мозг оставался стерильным, а бактериемия была наиболее выражена.
5. Введение крысам с тяжелой травмой и ранениями синегнойной палочки привело к увеличению летальности до 72,4%. Развитие гнойно-воспалительных процессов во всех случаях наблюдения было обусловлено обильным ростом синегнойной палочки в тканях легких, печени, селезенки, паховых лимфоузлов. В тканях головного мозга у половины обследованных крыс выявлен обильный рост синегнойной палочки, у второй половины - скудный.

## Литература (references)

1. Агаджанян В.В. Кравцов С.А. Шаталин А.В. Левченко Т.В. Госпитальная летальность при политравме и основные направления ее снижения // Политравма. – 2015. – №1 – С. 6-15. [Aghajanyan V.V. Kravtsov S.A. Shatalin A.V. Levchenko T.V. *Politravma*. Polytrauma. – 2015. – N1. – P. 6-15. (in Russian)]
2. Гуманенко Е.К., Огарков П.И., Лебедев В.Ф., Бояринцев В.В., Кузин А.А. Инфекционные осложнения политравм: микробиологические и эпидемиологические аспекты // Вестник хирургии. – 2006. – Т.165, №5. – С. 56-62. [Gumanenko E.K., Ogarkov P.I., Lebedev V.F., Boyarintsev V.V., Kuzin A.A. *Vestnik hirurgii*. Bulletin of Surgery. – 2006. – V.165, N5. – P. 56-62. (in Russian)]
3. Данилов А.И., Жаркова Л.П. Антибиотикорезистентность: аргументы и факты // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – Т.26., №5. – С. 6-9. [Danilov A.I., Zharkova L.P. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. Clinical pharmacology and therapy. – 2017. – V.26, N5. – P. 6-9. (in Russian)]

4. Лямец Л.Л., Евсеев А.В. Методика проверки гипотезы о нормальном распределении малой выборки в фармакологических исследованиях // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2019. – Т.18, №1. – С. 55-66. [Ljamec L.L., Evseev A.V. *Vestnik Smolenskoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2019. – V.18, N1. – P. 55-66. (in Russian)]
5. Маркова В.Н., Шамаева С.Х., Афанасьева Н.Н., Жирохова М.В., Дьячковская М.П., Чиряева С.М. Анализ микрофлоры ран и резистентность к антибактериальным препаратам у пострадавших с термическими травмами // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2023. – Т.25. – С. 39. [Markova V.N., Shamaeva S.H., Afanasyeva N.N., Zhirokhova M.V., Dyachkovskaya M.P., Chiryayeva S.M. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. – 2023. – V.25. – P. 39. (in Russian)]
6. Маррисон А.В., Попович В.И., Маррисон В.В. Гепатотоксическое действие синегнойного эндотоксина А у белых мышей в динамике интоксикации // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2015. – №11(4). – С. 526-529. [Morrison A.V., Popovich V.I., Morrison V.V. *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal*. Saratov Scientific Medical Journal. – 2015. – N11(4). – P. 526-529. (in Russian)]
7. Насер Н.Р. Шляпников С.А. Принципы выбора схемы эмпирической антибактериальной терапии в условиях растущей антибиотикорезистентности. Проблема «сложного пациента» // Инфекции в хирургии. – 2014. – Т.12, №1. – С. 23-27. [Naser N.R. Shlyapnikov S.A. *Infekcii v hirurgii*. Infections in surgery. – 2014. – V.12, N1. – P. 23-27. (in Russian)]
8. Прохоров А.В., Халимов Ю.Ш., Гайдук С.В., Гаврилин С.В., Мешаков Д.М., Чепель А. И. Современное состояние и перспективы диагностики нозокомиальной пневмонии у пострадавших при политравме // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т.14, №5. – С. 66-72. [Prokhorov A.V., Khalimov Yu. Sh., Gaiduk S. V., Gavrilin S. V., Meshakov D. M., Chepel A. I. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. Bulletin of anesthesiology and intensive care. – 2017. – V.14, N5. – P. 66-72. (in Russian)]
9. Руднов В.А., Бельский Д.В., Дехнич А.В. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – Т.13, №4. – С. 294-304. [Rudnov V.A., Belsky D.V., Dekhnich A.V. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. – 2011. – V.13, N4. – P. 294-304. (in Russian)]
10. Руина О.В., Мельниченко О.В., Саперкин Н.В., Лепихов И.И., Бурова Ю.А. Динамика микробного пейзажа в хирургическом стационаре // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2023. – Т.25. – С. 48. [Ruina O.V., Melnichenko O.V., Saperkin N.V., Lepikhov I.I., Burova Yu.A. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. – 2023. – V.25. – P. 48. (in Russian)]
11. Фоминых С.Г., Данилов А.И., Гоношенко В.Н., Кальченко Е.В. Интервальный прогноз величины долей доминирующих раневых патогенов в этиологической структуре раневых инфекций и оценка потенциальной эффективности антимикробных препаратов // Антибиотики и химиотерапия. – 2019. – Т.64, №7-8. – С. 25-31. [Fominykh S.G., Danilov A.I., Konoshenko V.N., Kalchenko E.V. *Antibiotiki i himioterapiya*. Antibiotics and chemotherapy. – 2019. – V.64, N7-8. – P. 25-31. (in Russian)]
12. Фоминых С.Г., Данилов А.И., Кальченко Е.В., Гоношенко В.Н., Евсеев А.В., Хайкина Е.В. Построение интервального прогноза количественных и качественных свойств К. pneumoniae как основного возбудителя нозокомиальной пневмонии // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2021. – Т.20, №1. – С. 38-44. [Fominykh S.G., Danilov A.I., Kalchenko E.V., Kononenko V.N., Evseev A.V., Haikina E.V.. *Vestnik Smolenskoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2021. – V.20, N1. – P. 38-44. (in Russian)]
13. Fry D.E. Prevention of Surgical Infections: It's More than Antibiotics // *Surgical Infections*. – 2019. – V.20, N2. – P. 101.
14. Olowo-Okere A., Ibrahim Y.K.E., Olayinka B.O., Ehinmidu J.O. Epidemiology of surgical site infections in Nigeria: A systematic review and meta-analysis // *Nigerian Postgraduate Medical Journal*. – 2019. – V.26, N3. – P. 143-151.
15. Wenk, M., Van Aken H., Zarbock A. The New World Health Organization Recommendations on Perioperative Administration of Oxygen to Prevent Surgical Site Infections: A Dangerous Reductionist Approach? // *Anesthesia and Analgesia*. – 2017. – V.125, N2. – P. 682-687.
16. World Health Organization Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int/medicines/publications/globalpriority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>.

**Информация об авторах**

*Соколова Татьяна Федоровна* – доктор медицинских наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tfsokolova@mail.ru

*Фоминых Стелла Геннадьевна* – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. Врач-клинический фармаколог БУЗОО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи». E-mail: stella\_fominyh@mail.ru

*Шукиль Людмила Владимировна* – доктор фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: shukil2013@yandex.ru

*Разумовская Анастасия Анатольевна* – старший преподаватель кафедры фармакологии, клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: alyona.petrovanika@yandex.ru

*Скотников Антон Сергеевич* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. Сеченова «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: skotnikov.as@mail.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 16.12.2023

Принята к печати 15.03.2023

УДК 615.322/615.324

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.1.4 EDN: FPNHEU

**ВЛИЯНИЕ АДАПТОГЕНОВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ НА ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ СПОРТСМЕНОВ**

© Агаева Э.Н., Маллаева Р.М., Ханахмедова К.Ш.

*Дагестанский государственный медицинский университет, Россия. 367000, Махачкала, ул. Ленина, 1**Резюме*

**Цель.** Исследовать влияние адаптогенов растительного происхождения (прополиса и экстракта родиолы розовой, элеутерококка) на физическую работоспособность и функциональное состояние спортсменов-профессионалов.

**Методика.** Оценка физической работоспособности испытуемых осуществлялась в велоэргометрическом тесте ступенчато повышающейся нагрузки. Исследовано действие препаратов в следующих дозах: экстракт элеутерококка – 1,0; 2,0; 3,0; 4,0 и 5,0 мл в сутки; родиолы розовой – 0,2; 0,4; 0,6; и 0,8; настойка прополиса – 0,5; 1,0 и 2,0 на физическую работоспособность и функционального состояния 20 мужчин спортсменов, в возрасте 20-28 лет. Способности оценивали по велоэргометрическому тесту постепенно повышающейся нагрузки с параллельным контролем обмена газов и кислотно-щелочного равновесия (КЩР) испытуемых. Тестирование проводили дважды с интервалом 27 дней. Статистическая обработка данных производилась с помощью программы Microsoft Excel 2010.

**Результаты.** Анализ данных, полученных на трех этапах, позволяет заключить, что максимум повышение физической работоспособности спортсменов в велоэргометрическом тесте ступенчато повышающейся нагрузки достигается в период использования в течение 20-ти дней комбинации 0,4 мл/сутки экстракта родиолы розовой + 1 мл/сутки настойки прополиса + 2 мл/сутки настойки прополиса + 2 мл/сутки экстракта элеутерококка.

**Заключение.** Адаптогены оказывают довольно серьезное комплексное воздействие на организм, помогая ему защищаться от вредных воздействий, повышая эффективность работы тех или иных систем, заставляя более активно вводить в действие собственные резервы.

*Ключевые слова:* тестирование, препараты-адаптогены, велоэргометрический тест, экстракт элеутерококка, родиола розовая, настойка прополиса

## EFFECT OF PLANT-BASED ADAPTOGENS ON PROFESSIONAL ATHLETES

Agaeva E.N., Mallaeva R.M., Khanakhmedova K.Sh.

*Dagestan State Medical University. 1, Lenin St., 367000, Makhachkala, Russia**Abstract*

**Objectives.** To investigate the effect of adaptogens of plant origin (propolis and *Rhodiola rosea* extract, *eleutherococcus*) on the physical performance and functional state of professional athletes.

**Methods.** The assessment of the physical performance of the subjects was carried out in a bicycle ergometric test of a stepwise increasing load. The effect of drugs in the following doses was studied: *eleutherococcus* extract – 1.0; 2.0; 3.0; 4.0 and 5.0 ml per day; *rhodiola rosea* – 0.2; 0.4; 0.6; and 0.8; propolis tincture – 0.5; 1.0 and 2.0 on physical performance and functional status of 20 male athletes, aged 20-28 years. The abilities were assessed by a cycling ergometric test of gradually increasing load with parallel control of gas exchange and acid-base equilibrium (ACR) of the subjects. The testing was performed twice with an interval of 27 days. Statistical data processing was performed using the Microsoft Excel 2010 program.

**Results.** The analysis of the data obtained at three stages allows us to conclude that the maximum increase in the physical performance of athletes in the cycling ergometric test of a stepwise increasing load is achieved during the use of a combination of 0.4 ml/day of *rhodiola rosea* extract + 1 ml/day of propolis tincture + 2 ml/day of propolis tincture + 2 ml/day for 20 days extract of *Eleutherococcus*.



**Conclusion.** Adaptogens have a rather serious complex effect on the body, helping it to protect itself from harmful effects, increasing the efficiency of certain systems, forcing it to more actively activate its own reserves.

*Keywords:* testing, adaptogen preparations, bicycle ergometric test, eleutherococcus extract, rodiola rosea, propolis tincture

## Введение

Современный спорт характеризуется интенсивными физическими, психическими и эмоциональными нагрузками. Средства и способы восстановления физической работоспособности должны вытекать из характера выполняемой работы.

Использование травяных добавок спортсменами резко возросло за последнее десятилетие. Спортсмены и не спортсмены все чаще используют лекарственные травы для повышения выносливости и силовых показателей. Растительные адаптогены используются для улучшения внимания, повышения выносливости в ситуациях, когда присутствует усталость, уменьшения количества связанных со стрессом заболеваний и нарушений в организме, улучшения физической выносливости, силы и уровня энергии, восстановления когнитивных функций, которые были подвергнуты воздействию стресса и поддерживают уровень кортизола [6, 11, 12].

Говоря об адаптогенах, следует особо подчеркнуть, что лишь аптечные настойки и экстракты обладают достаточной силой действия на организм. Самодельные настойки и отвары неэффективны. В последние годы в результате математического анализа наиболее выраженных фармакологических свойств адаптогенов растительного происхождения (китайского лимонника, родиолы розовой, левзеи, элеутерококка, продуктов пчеловодства (цветочной пыльцы, прополиса и др.) и витаминов были теоретически обоснованы, экспериментально изучены и практически внедрены в виды спорта с преимущественным проявлением выносливости новые биологически активные вещества – «Элтон», «Леветон», «Фитотон» и «Адаптон», рецептуры которых отличаются наличием адаптогенов [1, 4].

К препаратам-адаптогенам относятся вещества, повышающие способность приспосабливаться к неблагоприятным факторам внешней среды (адаптироваться). Они усиливают работу иммунной и нервной систем, регулируют секрецию некоторых гормонов, стабилизируют психику и укрепляют выносливость сердечно-сосудистой системы. В медицинской практике длительный опыт использования адаптогенов показал, что они стимулируют защитные функции при истощении внутренних резервов организма. Адаптогены относятся к средствам неспецифической стимулирующей терапии. Принимать адаптогены постоянно не рекомендуется – их обычно принимают курсами. Если необходимо, то несколько раз в год. Принимают адаптогены в первой половине дня.

Большинство таких веществ имеют натуральное происхождение. К природным адаптогенам относят: растительные экстракты (женьшеня, родиолы, лимонника, элеутерококка), некоторые продукты животного происхождения (препараты из оленьих рогов). В состав этих экстрактов входят десятки различных соединений, проявляющих биологическую активность (флавоноиды, гликозиды, витамины, полисахариды, аминокислоты, фитостеролы и др.), поэтому точные механизмы действия адаптогенов до конца еще не выявлены.

Физическая нагрузка живого организма приводит к утомлению, комплексу защитных реакций организма различного характера, ограничивающих возникающие при выполнении работы чрезмерные функциональные и биохимические изменения. Применение различных средств, в т. ч. и лекарственных, при снятии утомления подразумевает ускорение восстановления работоспособности организма спортсмена в целом и различных его органов, систем, тканей и клеток в частности, посредством воздействия фармакологического препарата на отдельные звенья механизма этого интегрального процесса [3, 5, 7].

Неразумное использование восстановительных средств, способствует снижению эффективности тренировок и не позволяет спортсмену достигнуть пика спортивной формы [2, 13].

Цель исследования – изучить применение настойки прополиса и экстракта родиолы розовой, элеутерококка для корректировки способности ускорения восстановительного процесса элитных спортсменов.

## Методика

Оценка физической работоспособности испытуемых осуществлялась в велоэргометрическом тесте ступенчато повышающейся нагрузки. Скорость педалирования в тесте была постоянной, 90 оборотов в минуту, и задавалась метрономом. Начальная нагрузка равнялась 1,5 кг, что при длине пути педали 6 метров составила мощность 810 кг/мин. Через каждую минуту работы сила сопротивления вращению увеличивалась на 0,5 кг, а мощность работы, соответственно, на 270 кг/мин. Тестирование проводилось до отказа от работы.

Выполнению теста предшествовала 20-и минутная разминка в режиме 30% от максимального потребления кислорода (МПК). Для определения показателей газообмена в последние 30 секунд каждой минуты работы у тестируемых осуществляли забор выдыхаемого воздуха через наложенную маску (вдыхался в течение всего эксперимента атмосферный воздух). Состав выдыхаемого воздуха анализировался с помощью автоматического газоанализатора «Анкат-7635», регистрировали частоту сердечных сокращений (ЧСС).

Изучали действие препаратов на физическую работоспособность и функционального состояния 112 мужчин спортсменов, в возрасте 17-29 лет. Способности оценивали по велоэргометрическому тесту постепенно повышающейся нагрузки с параллельным контролем обмена газов и кислотно-щелочного равновесия (КЩР) испытуемых. Тестирование проводили дважды с интервалом 27 дней.

С начала эксперимента (1-7 дней) после исходного тестирования, участвующих в эксперименте спортсменов в течение последующих 20-ти дней получали внутрь препараты. Далее проводилось тестирование повторно. В экспериментах использовались дозы и порядок приема препаратов. Диапазон доз препаратов составил: экстракт элеутерококка – 1,0; 2,0; 3,0; 4,0 и 5,0 мл в сутки; родиолы розовой – 0,2; 0,4; 0,6; и 0,8; настойка прополиса – 0,5; 1,0 и 2,0.

Статистическая обработка данных производилась с помощью программы Microsoft Excel 2010. Для статистической обработки полученных результатов применяли t-критерий Стьюдента для малых выборок и непараметрический критерий Вилкоксона.

## Результаты исследования и их обсуждение

Эксперименты показали, что в результате нагрузок (физических) испытуемых при исходном повторном тестировании происходили близкие по величине (без достоверных различий) сдвиги КЩР и газовой среды организма. По нашему мнению, данный факт на примерную равную цену, заплаченную организмом на выполненный объем работы. Следовательно, показатели физической работоспособности адекватно отражал состояние адаптации испытуемых к физической нагрузке как до, так и после исследуемых препаратов.

В результате наблюдений установлено, что после 20-ти дневного приема плацебо у спортсменов контрольной группы не произошло достоверного ( $p < 0,06$ ) изменения ни одного из показателей работоспособности (суммарно выполненной работы, работы на кг/массы тела, максимальное потребление кислорода (МПК), МПК на кг/веса тела, % выделения  $O_2$  потребленного, частоты сердечных сокращений (ЧСС)). Вместе с тем, 20-ти дневный прием внутрь комбинации экстракт родиолы розовой (0,2-0,8 мл) + настойка прополиса (1,5 мл) + экстракт элеутерококка (3 мл) приводит к достоверному росту работоспособности по критериям выполненной работы и МПК (как суммарных величин, так и в расчете на кг/веса тела). Максимальный достоверный прирост физической работоспособности спортсменов ( $P < 0,05$ ) соответствовал применению совместно экстракта элеутерококка и настойки прополиса в фиксированных дозах в комбинации с экстрактом родиолы розовой в дозе 0,4 мл/сутки (табл. 1).

Как видно из таблицы 1, во втором этапе схема приемов препаратов выглядела: экстракт родиолы розовой (0,4 мл) + настойка прополиса (0,2-0,5 мл) + экстракт элеутерококка (3 мл). Вновь проведенные эксперименты показали, что 20-ти дневный прием вышеуказанной комбинации во всех сочетаниях вызывает достоверный в сравнении с исходным тестированием прирост работоспособности по критериям выполненной в сумме работы и МПК.

Таблица 1, Прирост показателей работоспособности (%) от исходной величины спортсменов после 20-ти дневного приема комбинации экстракта элеутерококка (3 мл/сутки) + настойки прополиса (1,5 мл/сутки) + экстракта родиолы розовой (0,2-0,8 мл/сутки).

Экстракт элеутерококка + настойка прополиса +	Суммарная выполняемая работа	Работа на 1 кг/веса тела	МПК
Экстракт родиолы 0,8 мг/сутки	7,45±0,3	7,95±0,2	0,65±0,04
Экстракт родиолы 0,6 мг/сутки	8,65±0,2	8,91±0,3	0,80±0,01
Экстракт родиолы 0,4 мг/сутки	9,59±0,3	8,91±0,2	0,80±0,01
Экстракт родиолы 0,2 мг/сутки	8,19±0,1	8,19±0,2	0,70±0,02

Такие параметры как % выделения CO<sub>2</sub>, % O<sub>2</sub>, потребленного, ЧСС и другие достоверно не изменились (p<0,05). Сравнение средних величин прироста работоспособности, отмечающегося после приема экстракт родиолы розовой (0,4 мл) + экстракт элеутерококка (3 мл) + настойка прополиса в разных дозах, показывает, что оптимальной дозой настойки прополиса в нашем случае в плане повышения физической работоспособности является 1,0 мл/сутки (табл. 2).

Таблица 2. Прирост показателей работоспособности (%) от исходной величины спортсменов после 20-ти дневного приема комбинации экстракта родиолы розовой (0,4 мл/сутки) + экстракта элеутерококка (3 мл/сутки) + настойки прополиса (0,5-2,0 мл/сутки).

Экстракт элеутерококка + экстракт родиолы розовой+	Суммарная выполненная работа	Работа на 1 кг веса тела	МПК
Настойка прополиса 2 мл/сутки	9,83±0,2	10,05±0,2	1,20±0,1
Настойка прополиса 1 мл/сутки	11,35±0,2	12,02±0,1	1,63±0,2
Настойка прополиса 0,5 мл/сутки	9,87±0,1	9,81±0,3	1,33±0,1

Исследуя влияние на работоспособность спортсменов комбинации препаратов, в которой для двух компонентов – экстракта родиолы розовой и настойки прополиса, были установлены дозы оптимум, доза третьего компонента – экстракта элеутерококка, варьировала в пределах 1,0-5,0 мл/сутки, как показывают данные (табл. 3), курсовое применение экстракта родиолы розовой и настойки прополиса в дозах оптимум и сочетая с экстрактом элеутерококка в любой из тестированных доз вызвало достоверное повышение работоспособности спортсменов по параметрам выполненной работы и МПК. Прирост работоспособности максимум соответствовал приему комбинации экстракта родиолы розовой и настойки прополиса в дозах оптимум в сочетании с экстрактом элеутерококка – 2 мл/сутки.

Таблица 3. Прирост показателей работоспособности (%) от исходной величины спортсменов-испытуемых после приема (20 дней) комбинации экстракта родиолы розовой (0,4 мл/сутки)+настойки прополиса (1,0 мл/сутки) + экстракт элеутерококка (1,0-5,0 мл/сутки).

Экстракт родиолы розовой + настойка прополиса+	Суммарная выполненная работа	Работа на 1 кг массы тела	МПК
Экстракт элеутерококка 5 мл/сутки	10,33±0,3	10,29±0,1	1,44±0,2
Экстракт элеутерококка 4 мл/сутки	10,80±0,4	10,97±0,3	1,54±0,3
Экстракт элеутерококка 3 мл/сутки	11,36±0,3	12,02±0,2	1,63±0,2
Экстракт элеутерококка 2 мл/сутки	12,40±0,2	12,36±0,2	1,96±0,3
Экстракт элеутерококка 1 мл/сутки	10,62±0,2	11,01±0,3	1,51±0,2

Анализ данных, полученных на трех этапах, позволяет заключить, что максимум повышение физической работоспособности спортсменов в велоэргометрическом тесте ступенчато повышающейся нагрузки достигается в период использования в течение 20-ти дней комбинации 0,4 мл/сутки экстракта родиолы розовой + 1 мл/сутки настойки прополиса + 2 мл/сутки настойки прополиса + 2 мл/сутки экстракта элеутерококка. Следовательно, по нашему мнению, именно это сочетание исследованных препаратов можно отнести к оптимальному для повышения физической работоспособности спортсменов высшего разряда.

Кроме того, установлено нами, что в отличие от показателей уровня работоспособности курсовое применение изученных препаратов не приводит к заметному изменению параметров КЩР и

газовой среды организма, а также не влияло на характер изменений данных параметров в ответ на заданные нагрузки.

## Заключение

Обычно препараты адаптогены не обладают серьезными побочными эффектами, угрожающими здоровью, особенно если соблюдать рекомендации производителя, лечащего врача и не превышать дозировки. Но в некоторых случаях проявляются аллергические реакции, бессонница, нервное возбуждение, а также со стороны сердечнососудистой системы – повышение давления, тахикардия и т.п. Эти эффекты пропадают при снижении дозировки или отмене препарата. Поэтому в первый раз принимать адаптогены следует осторожно, начиная с половинной дозы, чтобы проверить реакцию организма на новый препарат. Результаты исследования подтверждаются работами ученых, которые также отмечают роль адаптогенов в комплексном воздействии на организм спортсменов-профессионалов, помогая ему защищаться от вредных воздействий, повышая эффективность работы тех или иных систем, заставляя более активно вводить в действие собственные резервы [8-10]. В растениях-адаптогенах скрыта огромная сила. Умело, высвобождая ее, можно существенно повысить спортивные результаты. Адаптогены прекрасно сочетаются с любыми другими растениями, витаминами, витаминоподобными веществами и лекарственными препаратами. В связи с этим, подбирать адаптогены всегда нужно с учетом индивидуальных особенностей, имеющихся проблем и поставленных задач. То, что поможет одному человеку, может не оказать никакого влияния на другого.

## Литература (references)

1. Авилова И.А. Адаптогены и их особенности применения в спортивной практике // Региональный вестник. – 2020. – №9(48). – С. 40-41. [Avilova I.A. *Regionalnyj vestnik*. Regional Bulletin. – 2020. – N9 (48). – P. 40-41. (in Russian)]
2. Медбалманн К.Г., Мейз С.Б., Уэллс А.К., Маршалл М.М., Роджерс Р.Р. Влияние добавок с родиолой розовой (экстракт золотого корня) краткосрочного действия на эффективность анаэробных упражнений // *Journal Sports Sciences*. – 2019. – №37. – С. 998-1003. [Medbalmann K.G., Maze S.B., Wells A.K., Marshall M.M., Rogers R.R. *Journal Sports Sciences*. Journal Sports Sciences. – 2019. – N37. – P. 998-1003. (in Russian)]
3. Недосеков Ю.В., Щуко В.М., Кабанов Ю.М. Особенности учебно-тренировочного процессов учебно-спортивных отделений: учеб.-метод. пособие. Витебск: ВГАВМ, 2021. – 36 с. [Nedosekov Yu.V., Shchuko V.M., Kabanov Yu.M. *Osobennosti uchebno-trenirovochnogo processov uchebno-sportivnyh otdeleniyah*. Features of educational and training processes in educational and sports departments: studies.- the method. Manual. – Vitebsk: VGAVM, 2021. – 36 p. (in Russian)]
4. Сейфулла Р.Д. Новые комбинированные адаптогены, повышающие работоспособность спортсменов высокой квалификации // Теория и практика физической культуры. – 1998. – №6. – С. 56-62. [Seifulla R. D. *Teoriya i praktika fizicheskoy kultury*. Theory and practice of physical culture. – 1998. – N6. – P. 56-62. (in Russian)]
5. Шустов Е. Б., Новиков В.С., Оковитый С.В., Болотова В.Ц., Селизарова Н.О., Ким А.Е. Патогенетические механизмы повышенной утомляемости и основные направления ее фармакологической коррекции // Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук. – 2020. – №4. – С. 26-40. [Shustov E.B., Novikov V.S., Okovity S.V., Bolotova V.T, Selizarova N.O., Kim A.E. Pathogenetic mechanisms of increased fatigue and the main directions of its pharmacological correction // *Bulletin of Education and Science Development of the Russian Academy of Natural Sciences*. – 2020. – N4. – P. 26-40. (in Russian)]
6. Amir M., Vohra M., Raj R.G., Osoro I., Sharma A. Adaptogenic herbs: A natural way to improve athletic performance // *Health Sciences Review*. – 2023. – C. 100092.
7. Lu Y., Deng B., Xu L., Liu H., Song Y., Lin F. Effects of Rhodiola Rosea Supplementation on Exercise and Sport: A Systematic Review // *Frontiers in Nutrition*. – 2022. – V.7. – N9.
8. Panossian A., Wagner H. Stimulating effect of adaptogens: an overview with particular reference to their efficacy following single dose administration // *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*. – 2005. – V.19. – N10. – P. 819-838.

9. Provino R. The role of adaptogens in stress management // Australian Journal of Medical Herbalism. – 2010. – V.22. – N2. – P. 41-49.
10. Todorova V. et al. Plant adaptogens – History and future perspectives // Nutrients. – 2021. – V.13. – N8. – P. 2861.
11. Sellami M, Slimeni O, Pokrywka A, Kuvačić G, D Hayes L, Milic M, et al. Herbal medicine for sports: a review // Journal of the International Society of Sports Nutrition. – 2018. – V.5. – N15(1).
12. Williams M. Dietary Supplements and Sports Performance: Herbals // Journal of the International Society of Sports Nutrition. – 2006. – V.1. – N3(1).
13. Williams T.D., Langley H.N., Roberson C.C., Rogers R.R., Ballmann C.G. Effects of Short-Term Golden Root Extract (*Rhodiola rosea*) Supplementation on Resistance Exercise Performance // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2021. – V.29. – N18(13). – P. 6953.

### **Информация об авторах**

*Агаева Эльвира Назеритдиновна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России; E-mail: elvira.agayeva2020@mail.ru

*Маллаева Разият Мудуновна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России; E-mail: mallaeva1964@mail.ru

*Ханамедова Кизлер Ширинбеговна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России; E-mail: kizler@mail.ru

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.02.2024

Принята к печати 15.03.2024

## ОБЗОРЫ

УДК 615.035.1:616-005.4

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.1.5 EDN: GSQPVA

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ЧАСТЬ 1. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ ДЛЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ)**

© Новиков В.Е.

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

**Цель.** Оценка эффективности фармакологической нейропротекции и перспектив ее клинического применения при ишемических поражениях головного мозга.

**Методика.** Сбор, систематизация и анализ данных литературы и результатов собственных исследований по экспериментальному и клиническому изучению фармакологической нейропротекции при ишемических поражениях головного мозга.

**Результаты.** В первой части работы представлен анализ результатов научных исследований физиологических механизмов нейропротекции, а также основных патогенетических путей ишемического каскада, приводящих к структурным и функциональным нарушениям в ЦНС. Выявлено, что физиологическая нейропротекция реализуется путем индукции таких процессов как нейропластичность и нейротрофика, ведущими триггерами которых являются нейротрофические факторы. Ключевыми факторами ишемического каскада, выполняющими роль индукторов последующих патофизиологических изменений в структурах мозга и развития нейротоксичности, являются глутаматная эксайтотоксичность и оксидантный стресс. При этом многие исследователи обоснованно считают глутаматную эксайтотоксичность главной причиной гибели нейронов при ишемии мозга в результате некроза и апоптоза. Закономерен интерес к лекарственным средствам, способным предотвратить развитие или уменьшить глутаматную эксайтотоксичность.

**Заключение.** Механизмы нейропластичности и нейротрофики, как фундаментальные биологические процессы, постоянно протекающие в ЦНС, можно рассматривать в качестве физиологических мишеней для фармакологической нейропротекции. Потенциальными патогенетическими мишенями для фармакологической регуляции при ишемии головного мозга могут выступать процессы, связанные с развитием глутаматной эксайтотоксичности и оксидантного стресса. Выбор физиологических и патогенетических мишеней для фармакологической нейропротекции является перспективным направлением в разработке стратегий фармакотерапии ишемических поражений головного мозга.

**Ключевые слова:** фармакологическая нейропротекция, глутаматная эксайтотоксичность, оксидантный стресс, ишемия головного мозга, фармакологические мишени

**PHARMACOLOGICAL NEUROPROTECTION IN ISCHEMIC BRAIN LESIONS  
(PART 1. PHYSIOLOGICAL AND PATHOGENETIC TARGETS FOR PHARMACOLOGICAL  
NEUROPROTECTION)**

Novikov V.E.

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

**Objective.** Evaluation of the effectiveness of pharmacological neuroprotection and the prospects for its clinical use in ischemic brain lesions.

**Methods.** Collection, systematization and analysis of literature data and the results of our own research on the experimental and clinical study of pharmacological neuroprotection in ischemic brain lesions.

**Results.** The first part of the work presents an analysis of the results of scientific research on the physiological mechanisms of neuroprotection, as well as the main pathogenetic pathways of the ischemic cascade leading to structural and functional disorders in the central nervous system. It has been revealed that physiological neuroprotection is realized by induction of such processes as neuroplasticity and neurotropy, the leading triggers of which are neurotrophic factors. The key factors of the ischemic cascade, acting as inducers of subsequent pathophysiological changes in brain structures and the development of neurotoxicity, are glutamate excitotoxicity and oxidative stress. At the same time, many researchers reasonably consider glutamate excitotoxicity to be the main cause of neuronal death in cerebral ischemia as a result of necrosis and apoptosis. There is a natural interest in medicines that can prevent the development or reduce glutamate excitotoxicity.

**Conclusion.** The mechanisms of neuroplasticity and neurotropy, as fundamental biological processes constantly occurring in the central nervous system, can be considered as physiological targets for pharmacological neuroprotection. Potential pathogenetic targets for pharmacological regulation in cerebral ischemia may be processes associated with the development of glutamate excitotoxicity and oxidative stress. The choice of physiological and pathogenetic targets for pharmacological neuroprotection is a promising direction in the development of pharmacotherapy strategies for ischemic brain lesions.

*Keywords:* pharmacological neuroprotection, glutamate excitotoxicity, oxidant stress, cerebral ischemia, pharmacological targets

## Введение

В патогенезе многих заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) имеет место гипоксия клеток головного мозга, что в свою очередь часто связано с ишемическим поражением. Ишемия/гипоксия вызывает функциональные и структурные изменения в тканях мозга с различными клиническими проявлениями и нередко приводит к гибели нейронов [2, 17, 43, 66]. Проблема острой и хронической цереброваскулярной недостаточности остается актуальной во всем мире в связи с высокими показателями заболеваемости, смертности и инвалидизации. В РФ ежегодно развивается около 500 000 новых случаев острых нарушений мозгового кровообращения, из которых 80% составляет ишемический инсульт, в остром его периоде летальность достигает 35%, а в течение года – 50% [2].

На протяжении последних десятилетий ученые активно изучают патофизиологические механизмы и патохимические реакции, развивающиеся в головном мозге в условиях недостаточного кровоснабжения, и возможность защиты нервных клеток от воздействия ишемии [8, 13, 15, 25, 39]. Благодаря научным исследованиям, подходы к фармакотерапии нарушений мозгового кровообращения периодически меняются. Нередко из-за низкой терапевтической эффективности при длительных клинических наблюдениях высказываются сомнения в целесообразности применения целых фармакотерапевтических групп препаратов. Так, эксперты ВОЗ, оценив эффективность различных фармакотерапевтических воздействий при ишемических поражениях мозга, признали недоказанной эффективность таких препаратов как стероидные гормоны, антиагреганты и антикоагулянты, вазоактивные препараты, ноотропы, барбитураты и некоторых других [50]. В результате многочисленных исследований и клинических наблюдений в настоящее время считается, что стратегическими направлениями специфической терапии ишемического инсульта являются системный тромболитизис с реперфузией и нейропротекция [2, 49].

Для нейропротекции предлагаются различные подходы, включая гипотермию, ишемическое и фармакологическое прекондиционирование [11, 12]. Однако больше всего исследований посвящено изучению фармакологических соединений в качестве нейропротекторов [6, 14, 33, 45]. Нейропротекторная активность выявлена у большого количества лекарственных средств различных фармакотерапевтических групп [4, 9, 10, 21, 40]. Таким образом, несмотря на скептическое отношение ряда ученых к возможностям фармакологической нейропротекции, сегодня эти вопросы перестали быть чисто теоретической концепцией, получили научно-экспериментальное обоснование и возможность клинического применения фармакологических средств в качестве нейропротекторов.

Нейропротекторами называют лекарственные препараты, применение которых способствует выживаемости нейронов в условиях различных неблагоприятных воздействий (ишемия, гипоксия, травма, интоксикация и др.). В связи с наличием таких свойств нейропротекторы рекомендуются к применению при первичных церебральных заболеваниях и неврологических осложнениях соматических болезней. Нейропротекторные препараты, используемые сегодня в клинической

практике, как правило, хорошо переносятся и отличаются безопасностью [4, 5, 7]. Однако доказательную базу эффективности большинства лекарственных средств с нейропротекторной активностью составляют, преимущественно, экспериментальные данные. Согласно научным исследованиям, эффективность фармакологической нейропротекции может различаться в зависимости от методических подходов и условий ее проведения. Нередко регистрируются существенные различия в эффективности нейропротекторов по результатам экспериментальных исследований и результатам клинического применения. Довольно часто успешные экспериментальные исследования потенциальных нейропротекторов не находят своего подтверждения в клинических условиях [47]. В связи с этим, следует отметить, что для многих нейропротекторных препаратов отсутствуют убедительные доказательства терапевтической эффективности при попытке экстраполировать результаты экспериментальных исследований на клиническую практику.

Цель исследования – оценка эффективности фармакологической нейропротекции и перспектив ее клинического применения при ишемических поражениях головного мозга.

В первой части работы проведен анализ возможных мишеней для успешной фармакологической нейропротекции при цереброваскулярной недостаточности.

### **Физиологические механизмы нейропротекции**

Под нейропротекцией (церебропротекцией) понимают комплекс механизмов, препятствующих повреждающему действию различных экзогенных и эндогенных факторов на нервную клетку. Физиологические (эндогенные) механизмы нейропротекции генетически детерминированы и работают в постоянном режиме, обеспечивая адекватную функцию ЦНС в различных условиях обитания организма. Механизмы нейропротекции в естественных условиях (физиологическая нейропротекция) реализуются путем индукции ряда физиологических процессов и биохимических реакций, повышающих устойчивость нейронов к неблагоприятным факторам [29, 31, 32, 35]. С механизмами физиологической нейропротекции во многом связаны такие процессы в ЦНС как нейропластичность и нейротрофика.

Нейропластичность – процесс постоянной структурной и функциональной перестройки (трансформации) нейрональных сетей в случае естественного или патологического повреждения, выражающийся в образовании новых синапсов, изменении синаптической передачи и других изменений, адаптирующий нервную клетку к новым функциональным условиям [57].

Нейротрофика – естественный физиологический процесс, подразумевающий пролиферацию, миграцию, дифференцировку нейрональных предшественников, обеспечивающий нормальное функционирование и выживание нервных клеток и всей ЦНС. Определены основные факторы, которые регулируют нейротрофические процессы. К ним относятся нейротрансмиттеры, нейротрофины и факторы роста, паракринные сигнальные молекулы, нейропептиды, факторы транскрипции, эндогенные психотропные системы, половые гормоны, цитокины и др. [55, 61].

Считается, что ведущими триггерами нейротрофики являются нейротрофические факторы. К настоящему времени выделено достаточно много нейротрофических факторов и факторов роста с нейротрофическим действием: большое семейство нейротрофинов (фактор роста нейронов, нейротрофический фактор, выделяемый мозгом, нейротрофины NT-3, NT-4/5, NT-6, нейротрофические цитокины, фактор холинергической дифференциации, фактор промоции активности, онкостатин М, кардиотрофин-1, фактор некроза опухоли); нейрорегулины (фактор дифференциации херегулин, фактор индукции активности рецепторов к ацетилхолину, глиальные факторы роста); трансформирующие факторы роста (нейротрофический фактор клеток глии, нейротурин, персефин, остеогенный протеин, факторы роста/дифференциации); инсулиноподобные ростовые факторы; белки, участвующие в образовании синапсов; нейроиммунотрофины; ростовой фактор ангиогенеза и др.

Нейропротекторное действие нейротрофических факторов подтверждено в экспериментах. Так, *in vitro* показано, что низкомолекулярный миметик фактора роста нервов (NGF) димерный замещенный дипептид ГК-2 увеличивает синтез белков эндогенной системы защиты клетки из семейства белков теплового шока, а также увеличивает фосфорилирование тирозинкиназы А – специфического нейротрофинового рецептора [1]. Вещество имитирует эффекты фактора роста нервов NGF, обладает нейропротекторным действием.

Таким образом, физиологические механизмы нейропротекции обеспечиваются нейротрофикой и нейропластичностью – фундаментальными биологическими процессами, естественно и постоянно протекающими в нервной системе и поддерживающими ее гомеостаз. Вместе с тем в условиях массивного воздействия неблагоприятных факторов (ишемия, гипоксия, черепно-мозговая травма



и др.) физиологические механизмы нейропротекции не компенсируют возникающие изменения, в результате развиваются те или иные патофизиологические процессы, приводящие к неврологическим заболеваниям. При этом молекулярные механизмы развития таких патологических состояний практически не отличаются, несмотря на разнообразие этиологических факторов и клинических проявлений неврологических нарушений. Разнородные этиологические агенты инициируют схожие патогенетические процессы, в конечном итоге приводящие к нарушению функционирования нервных клеток и их смерти в результате некроза или апоптоза.

С помощью фармакологических средств возможно стимулировать физиологические механизмы нейропротекции, воздействуя на мишени, ассоциированные с процессами нейротрофики и нейропластичности – базовыми процессами физиологической нейропротекции. Например, такими мишенями могут выступать митохондриальные структуры, клеточные ферменты, ростовые факторы и др. [24, 26, 30, 42, 44]. В качестве стимуляторов физиологических механизмов нейропротекции рассматриваются препараты нейротрофических факторов, нейромедиаторы и нейропептиды, другие регуляторные пептиды и сигнальные молекулы, способные активировать эндогенные защитные системы и повышать устойчивость нейронов к неблагоприятным воздействиям [22, 37, 41].

### Патофизиологические изменения в структурах мозга при ишемии

В сложном патогенезе индуцированных ишемией функциональных и структурных нарушений в ЦНС задействованы многие нейромедиаторы, ферменты, нейропептиды, сигнальные молекулы и другие механизмы. Среди них выделены ключевые факторы, выполняющие роль индукторов последующих патофизиологических изменений в структурах мозга и развития нейротоксичности, и которые можно рассматривать в качестве патогенетических мишеней для фармакологической нейропротекции. К таким факторам, прежде всего, относятся глутаматная эксайтотоксичность и оксидантный стресс.

Ведущая роль в патофизиологии ишемии головного мозга отводится эксайтотоксичности – патологическому процессу, обусловленному гиперактивностью NMDA и AMPA-рецепторов под воздействием возбуждающих аминокислот, главным образом глутамата [59, 64]. Глутамат (натриевая соль глутаминовой кислоты) как основной возбуждающий нейромедиатор выполняет важнейшую роль в функционировании ЦНС. Он регулирует пролиферацию эмбриональных клеток-предшественников и дифференцировку нейронов, модулирует процессы миграции нейронов и синаптической пластичности, обеспечивает формирование нейрональных сетей [54]. Иными словами, глутамат на всех этапах развития и функционирования организма необходим для таких физиологических процессов в ЦНС как нейротрофика, нейропластичность и нейрогенез. Однако при избыточном его выбросе из пресинаптических везикул происходит чрезмерная активация глутаматных рецепторов (явление эксайтотоксичности) и гибель нейронов [38].

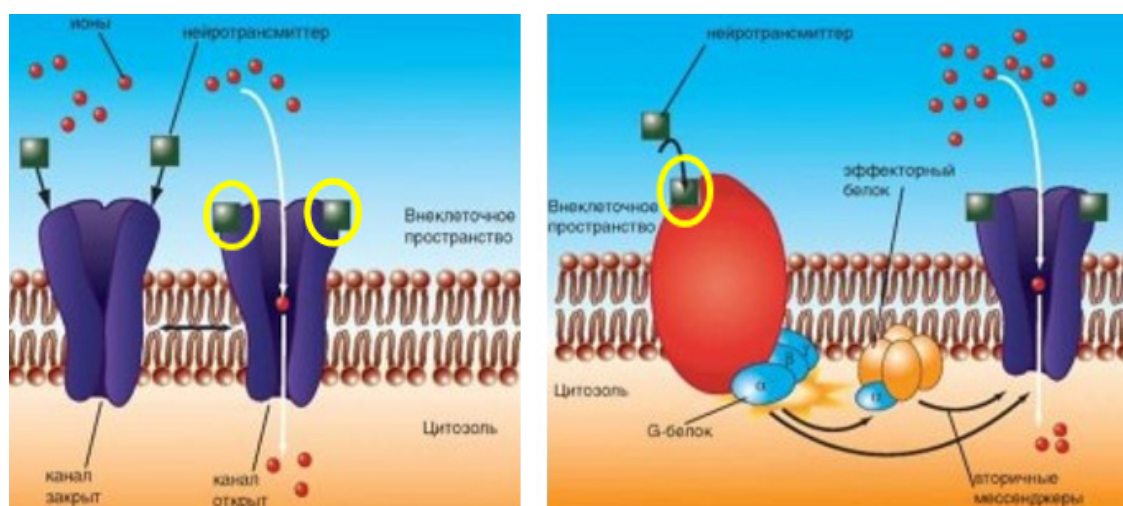


Рис. 1. Ионотропный (слева) и метаботропный (справа) рецепторы глутамата

Динамическая последовательность развития эксайтотоксичности при остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК) выглядит следующим образом. Процесс начинается с

уменьшения кровотока. В течение первых 3-х часов в ишемизированной зоне формируется выраженный энергетический дефицит. Резкое снижение концентрации энергетических субстратов ограничивает активность  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы. Активность АТФ-зависимых ионных каналов нарушается, что приводит сначала к гиперполяризации мембран нейронов, затем из-за накопления  $\text{K}^+$  во внеклеточном пространстве и избыточного поступления  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  внутрь клеток нейроны утрачивают мембранный потенциал. Деполяризация приводит к выбросу глутамата из нервных окончаний, который стимулирует глутаматные рецепторы NMDA и AMPA, что дополнительно увеличивает поток натрия и кальция в клетки, а калия из них [3, 7].

Следует отметить, что существует 2 типа глутаматных рецепторов – метаботропные и ионотропные (рис. 1). Глутаминовая кислота является основным медиатором всей глутаматергической системы, которая объединяет несколько типов ионотропных и метаботропных рецепторов. Для всех этих рецепторов глутаминовая кислота является лигандом. Вместе с тем каждый тип глутаматных рецепторов имеет свой селективный лиганд (например, NMDA, AMPA, каинат и т.п.), по названию которого подразделяют рецепторы (рис. 2).

Такая мультипотентность глутамата как нейротрансмиттера, вероятно, связана с высокой конформационной лабильностью молекулы глутаминовой кислоты.

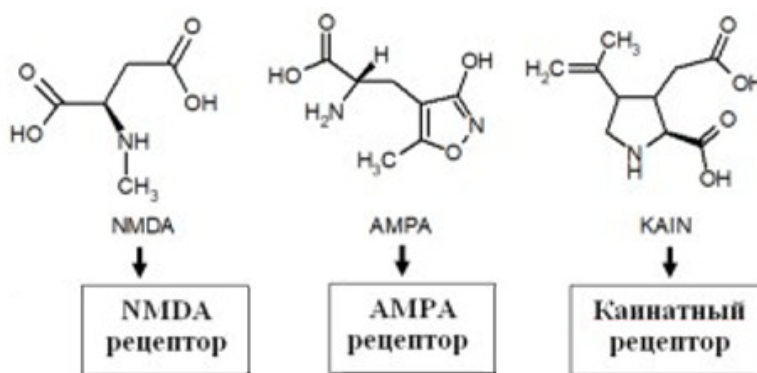


Рис. 2. Типы ионотропных рецепторов глутамата (NMDA – N-метил-D-аспартат, AMPA – α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовая кислота)

Выделено 8 типов метаботропных рецепторов глутамата (mGluR1 – mGluR8), которые сопряжены с G-белками и регулируют метаболические процессы в нейронах, в частности, с их участием происходят пролиферация и дифференцировка нейронов, такие процессы как обучение и память.

Ионотропные рецепторы представляют собой лиганд-управляемые катионные каналы и глутамат, связываясь с ними, регулирует трансмембранный поток ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{K}^+$  [38]. В формировании ишемических каскадов в результате эксайтотоксичности задействованы именно ионотропные рецепторы глутамата. Их подразделяют на три вида: NMDA (N-метил-D-аспартат), AMPA (α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовая кислота) и КА (каиновая кислота) – рецепторы. Они функционально между собой взаимосвязаны и могут оказывать влияние на активность друг друга. Так, воздействие на AMPA или КА-рецепторы изменяет мембранный потенциал в сторону деполяризации и активирует NMDA-рецепторы. Через NMDA-рецепторы глутамат обеспечивает регуляцию проводимости ионных каналов для кальция и поэтому при их гиперактивации (эксайтотоксичность) в нейроны устремляется поток  $\text{Ca}^{2+}$  и запускаются сигнальные механизмы многих патофизиологических процессов (рис. 3). В неактивной форме каналы для  $\text{Ca}^{2+}$  NMDA-рецепторов закрыты ионом магния. При деполяризации постсинаптической мембраны ион магния удаляется и канал открывается [38].

Глутаматная эксайтотоксичность развивается через 3-6 часов после ишемического воздействия и вызывает качественные функциональные нарушения в нейронах (прежде всего, недостаточность нейрональной электрической активности, недостаточность энергетически зависимых ионных насосов, нарушение гомеостаза внутренней среды нейронов с развитием каскада необратимых изменений), приводящие к гибели нейронов (рис. 3).

При этом наблюдаются 2 основных пути гибели нейронов: некроз и апоптоз [18, 48]. Отдаленные последствия острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в виде оксидантного стресса и локального воспаления максимально формируются через 12-36 часов и сохраняются длительно.

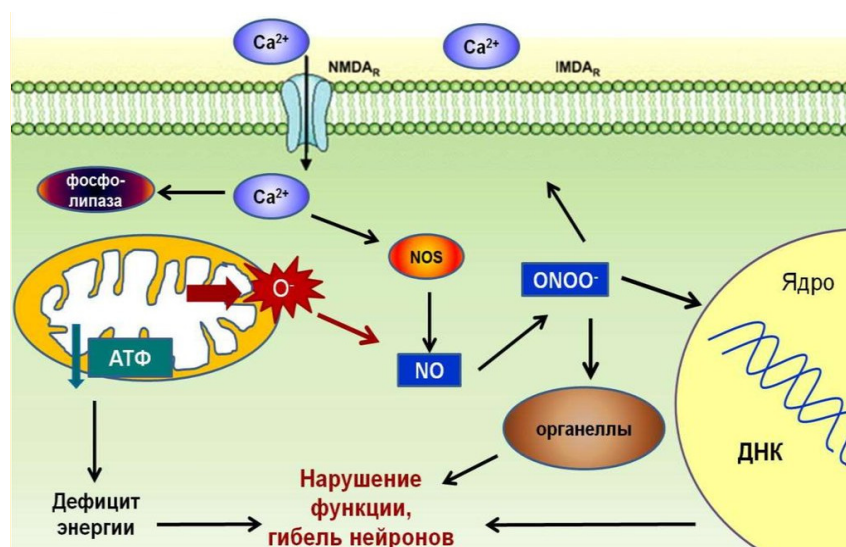


Рис. 3. Схема развития глутаматной эксайтотоксичности

Таким образом, главной причиной гибели нейронов при ишемии мозга многие исследователи обоснованно считают глутаматный каскад (индуцированные глутаматом патофизиологические реакции). В условиях ишемии возбуждающий нейромедиатор глутамат высвобождается из окончаний ишемизированных нейронов вследствие деполяризации клеточных мембран в межклеточное пространство. Из-за дефицита энергии в нейронах и клетках глии обратной реабсорбции глутамата не происходит. Глутамат накапливается в большом количестве в межклеточном пространстве и взаимодействует с внесинаптическими (экстрасинаптическими) рецепторами соседних нейронов, расширяя зону поражения [50]. В отличие от синаптических рецепторов глутамата, которые способствуют нейропротекции и синаптической пластичности, внесинаптические NMDA-рецепторы ответственны за инициирование эксайтотоксичности и непосредственным образом вовлечены в развитие патофизиологических реакций ишемического каскада и в этиологию нейродегенеративных заболеваний.

Выраженная стимуляция возбуждающими аминокислотами NMDA-рецепторов вызывает аномальный трансмембранный поток ионов кальция внутрь нейронов, запускает каскад патофизиологических процессов, приводящих к тяжелому повреждению нервных клеток [63]. Гиперактивация ионотропных рецепторов глутамата и высокая внутриклеточная концентрация  $Ca^{2+}$  вызывают в нейронах нейротоксические процессы, такие как деполяризация митохондриальной мембраны и разобщение митохондриальной транспортной цепи, активацию фосфолипаз, протеаз и других ферментов [23, 67]. В цитоплазме клеток происходит индукция необратимых деструктивных реакций с образованием большого количества свободнорадикальных соединений. В результате таких изменений в ишемическом ядре (область мозга с выраженной олигиемией, менее 10-15 мл) наступают необратимые повреждения и имеет место, главным образом, набухание и последующий лизис (некроз) нервных клеток. Менее сильная стимуляция NMDA-рецепторов вокруг ишемического ядра (зона пенумбры или ишемической полутени) повышает образование свободных радикалов и стимулирует другие механизмы повреждения, приводящие к апоптозу. В этой зоне имеются преимущественно функциональные изменения клеток и при адекватной нейропротективной терапии их функция может быть восстановлена.

Некроз и апоптоз различаются патофизиологическими механизмами, несмотря на то что оба процесса ведут к гибели клеток. Некроз – процесс, при котором теряется целостность клеточных мембран, развивается внутриклеточный отек, что приводит к осмолизису и пассивной смерти клетки без затрат энергии. Высвобождающееся в зоне некроза клеточное содержимое является мощным индуктором воспаления, что проявляется повышением образования провоспалительных цитокинов (циклооксигеназы-2, интерлейкина-1 и др.). Роль воспаления установлена в патогенезе церебральной ишемии, черепно-мозговой травмы (ЧМТ) и других неврологических заболеваний [34, 36]. У некоторых препаратов с антигипоксантами и нейропротекторной активностью (гипоксен, мексидол, метапрот) выявлены противовоспалительные свойства, что свидетельствует о возможном участии этого компонента фармакодинамики препаратов в механизме их нейропротекторного действия [19, 20, 51].

В то же время существуют доказательства того, что медиаторы воспаления играют важную роль в нейрорепарации и восстановлении неврологических функций после ишемических и травматических поражений. Это объясняется тем, что воспалительная реакция стимулирует образование нейротрофических факторов (например, продукцию Т-лимфоцитами нейронального фактора роста), которые стимулируют пролиферацию и дифференциацию нервных клеток.

Апоптоз – активный энергетически зависимый (АТФ) процесс, находящийся под жестким генетическим контролем и обычно связанный с активацией белков семейства каспаз (Всl-2, Аraf-1) [68]. Как правило, он протекает без воспаления в отличие от некроза. Выделяют два пути активации апоптоза: внутренний и внешний. Внутренний путь инициируется повышением внутриклеточного содержания кальция, реактивных молекул кислорода, митохондриальной дисфункцией (например, апоптоз запускается высвобождением цитохрома С из митохондрий). Внешний путь связан с так называемыми «рецепторами клеточной смерти» (например, Fas-рецептор). Оба пути прямо или косвенно ведут к активации каспаз (группы цистеинзависимых и аспартатспецифических протеаз) [48]. В случае грубого повреждения клетки (особенно при повреждении ДНК) к ней прекращают поступать сигналы, поддерживающие ее жизнеспособность (нейротрофические факторы), что приводит к апоптозу.

Эксайтотоксическая гибель нейронов в результате как апоптоза, так и некроза развивается при ишемических, гипоксических поражениях головного мозга и при ЧМТ. Часто эти процессы (некроз и апоптоз) протекают одновременно. Так, на экспериментальной модели ишемии мозга выявлены как цитотоксические (некроз нейронов), так и сосудистые (застой крови, эритропедез) изменения, способные привести к апоптозу [46]. Эксайтотоксичность наиболее выражена в первые часы от момента повреждения (острейший период). Фундаментальные механизмы NMDA-зависимой смерти клеток можно представить в виде последовательных этапов ишемического каскада: 1) Снижение мозгового кровотока; 2) Энергетический дефицит в ишемизированной зоне; 3) Нарушение функции АТФ-зависимых ионных каналов; 4) Электролитный дисбаланс (внутриклеточное накопление ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  и внеклеточное  $\text{K}^+$ ); 5) Демполяризация клеточных мембран нейронов; 6) Выброс глутамата из нервных окончаний и гиперстимуляция ионотропных NMDA-рецепторов (глутаматная эксайтотоксичность); 7) Массивный поток ионов кальция внутрь нейронов; 8) Митохондриальная дисфункция; 9) Активация внутриклеточных ферментов; 10) Гиперактивация  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимой нейрональной NO-синтазы (nNOS), повышение синтеза NO и развитие оксидантного стресса; 11) Некроз и апоптоз; 12) Отдаленные последствия ишемии (локальная воспалительная реакция, микроциркуляторные нарушения, повреждение ГЭБ).

Следует отметить, что в отличие от негативных эффектов избыточной стимуляции ионотропных NMDA-рецепторов, физиологическое воздействие на синаптические метаботропные NMDA-рецепторы способствует выживанию нейронов.

Таким образом, каскад глутаматной эксайтотоксичности при ишемии головного мозга является важной патогенетической мишенью для фармакологической нейропротекции. Снижение выброса глутамата из пресинаптических окончаний нейронов в зоне ишемии и блокаду воспринимающих глутамат сайтов различных типов внесинаптических ионотропных рецепторов можно рассматривать как перспективную патогенетическую фармакотерапию при ишемических поражениях мозга.

Наряду с глутаматной эксайтотоксичностью в патофизиологии индуцированных ишемией неврологических нарушений значительная роль отводится свободно-радикальному окислению (СРО). Свободные радикалы приводят к нарушению функции ГЭБ, эндотелиальной дисфункции, срыву ауторегуляции мозгового кровотока. Имеются данные о том, что различные прооксидантные вещества, в том числе вырабатываемые в митохондриях (активные формы кислорода), непосредственно участвуют в широком спектре биохимических процессов, включая реакции некроза и апоптоза [43, 65]. Нарушение баланса между образованием и элиминацией активных форм кислорода приводит к развитию оксидантного стресса (ОС). Инициированные ОС реакции способны вести как к острому повреждению клетки (некрозу), так и к ее отсроченной гибели вследствие активации механизмов апоптоза. Установлена существенная роль ОС в индукции апоптоза и гибели нейронов в условиях церебральной ишемии [62]. Выявлена определенная взаимосвязь повреждающего действия свободных радикалов и эксайтотоксичности в патогенезе индуцированных ишемией нарушений.

Механизмы повреждающего действия свободных радикалов на клетки мозга при его ишемии реализуются через усиление экспрессии гемм-оксигеназ, циклооксигеназы 2-го типа, индуцибельной синтазы оксида азота, молекул клеточной адгезии-1 и массы других биологически активных молекул, способных инициировать сложные механизмы повреждения вещества мозга [31, 56]. В клинических исследованиях установлена зависимость между уровнем циркулирующих в крови гидроперекисей – продуктов ПОЛ, концентрацией и активностью естественных

антиоксидантов, и характером течения и клинического исхода острого ишемического инсульта [53, 58]. Правда эта зависимость не всегда линейна и определяется рядом конкретных условий на уровне целостного организма. Активация процессов ПОЛ и развитие ОС при остром нарушении мозгового кровообращения есть следствие не только непосредственного поражения мозговой ткани, но и системной реакции организма на повреждающее воздействие.

Снижение образования свободных радикалов и активности СРО предупреждает развитие ОС, уменьшает нейротоксические нарушения в клетках мозга в условиях ишемии и гипоксии. Поэтому процессы, связанные с активацией СРО и развитием ОС, являются мишенями для фармакологического воздействия, а препараты с антиоксидантными и антигипоксантами свойствами потенциально могут проявлять нейропротекторное действие [16, 27, 28]

Необходимо отметить, что активация СРО при ишемии мозга имеет и положительную сторону, так как эти реакции принимают участие в процессах элиминации продуктов распада клеток мозга из зоны инфаркта, в активации нейтрофилов и др. [52, 60]. Данный факт свидетельствует о возможности трансформации компенсаторных механизмов в патогенные факторы, когда приведенные в действие защитные по своей сути реакции адаптации, превышая физиологические (гомеостатические) границы, трансформируются в мощные факторы патологии с неблагоприятным влиянием на метаболические и функциональные параметры мозга [43, 50].

## Заключение

Проведенный анализ результатов многочисленных экспериментальных и клинических исследований свидетельствует о том, что нейропротективный эффект при ишемических поражениях головного мозга может быть достигнут путем фармакологического воздействия на конкретные физиологические и патогенетические мишени.

Потенциальными патогенетическими мишенями для фармакологической регуляции при ишемии головного мозга могут выступать структурные и функциональные компоненты, связанные с развитием процессов глутаматной эксайтотоксичности и оксидантного стресса. Так, мишенями для блокады эксайтотоксичности могут быть ионотропные рецепторы глутамата, сам глутамат и опосредованные им патохимические реакции. В качестве мишеней для предупреждения оксидантного стресса следует рассматривать ферменты антирадикальной защиты, реакции СРО и ПОЛ. Глутаматная эксайтотоксичность и оксидантный стресс – это ключевые факторы ишемического каскада, выполняющие роль индукторов последующих патофизиологических изменений в структурах мозга и развития нейротоксичности. При этом ведущая патогенетическая роль отводится глутаматной эксайтотоксичности, она является главной причиной гибели нейронов при ишемии мозга в результате некроза и апоптоза. С учетом представленных патогенетических путей ишемического каскада успешная фармакологическая нейропротекция должна включать блокаду процессов эксайтотоксичности и оксидантного стресса и ассоциированных с ними патофизиологических нарушений (гипоксия, митохондриальная дисфункция, электролитный дисбаланс и др.).

Механизмы физиологической нейропротекции реализуются путем индукции таких процессов как нейропластичность и нейротрофика, ведущими триггерами которых являются нейротрофические факторы. Процессы нейропластичности и нейротрофики, как фундаментальные биологические процессы, постоянно протекающие в ЦНС, можно рассматривать в качестве физиологических мишеней для фармакологической нейропротекции. Воздействуя на мишени, ассоциированные с процессами нейротрофики и нейропластичности, возможно активировать эндогенные механизмы адаптации. В качестве стимуляторов физиологических механизмов нейропротекции рассматриваются препараты нейротрофических факторов, нейромедиаторы и нейропептиды, другие сигнальные молекулы, способные активировать эндогенные защитные системы и повышать устойчивость нейронов к неблагоприятным факторам.

Рациональный выбор физиологических и патогенетических мишеней для фармакологической нейропротекции является перспективным направлением в разработке стратегий фармакотерапии ишемических поражений головного мозга.

## Литература (references)

1. Антипова Т.А. Нейропротекторное действие низкомолекулярного пептидного миметика фактора роста нервов NGF ГК-2 связано с активацией синтеза белков теплового шока HSP32 и HSP70 и увеличением

- фосфорилирования TrkA // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – Т.73, №12. – С. 6-8. [Antipova T.A. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2010. – V.73, N12. – P. 6-8. (in Russian)]
2. Бельская Г.Н. Современная нейропротекция в комплексном лечении пациентов с цереброваскулярными заболеваниями // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т.121, №10. – С. 117-122. Doi.org/10.17116/jnevro2021121101117. [Belskaya G.N. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova*. Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. – 2021. – V.121, N10. – P. 117-122. (in Russian)]
  3. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Курамшин Д.Б. Молекулярно-биологические основы нейропротекторных эффектов магния // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т.111, №12. – С. 90-101. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kalacheva A.G., Kuramshin D.B. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova*. Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. – 2011. – V.111, N12. – P. 90-101. (in Russian)]
  4. Дума С.Н. Оценка клинической эффективности нейропротекторов, влияющих на систему гамма-аминомасляной кислоты, при лечении когнитивных расстройств у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I-II стадий // Фарматека. – 2010. – №13. – С. 119-123. [Duma S.N. *Farmateka*. Pharmateca. – 2010. – N13. – P. 119-123. (in Russian)]
  5. Захаров В.В. Нейропротекторы – новые возможности применения // Новая аптека. – 2008. – №9. – С.26-29. [Zakharov V.V. *Novaya apteka*. A new pharmacy. – 2008. – N9. – P. 26-29. (in Russian)]
  6. Йенари М., Китагава К., Лиден П., Перез-Пинзон М. Подавление метаболизма – ключ к успешной нейропротекции // Stroke (инсульт). – 2008. – №6. – <http://Stroke-journal.ru> [Yenari M., Kitagawa K., Liden P., Perez-Pinzon M. *Insul't*. Stroke. – 2008. – N6. – <http://Stroke-journal.ru> (in Russian)]
  7. Клыпа Т.В., Еременко А.А., Шепелюк А.Н., Антонов И.О. Возможности фармакологической нейропротекции у кардиохирургических больных (часть 1). Препараты для общей анестезии // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – Т.60, №4. – С.43-49. [Klypa T.V., Eremanko A.A., Shepelyuk A.N., Antonov I.O. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. Anesthesiology and intensive care. – 2015. – V.60, N4. – P. 43-49. (in Russian)]
  8. Левченкова О.С., Кулагин К.Н., Новиков В.Е. Церебропротективное действие фармакологического preconditionирования при ишемии головного мозга // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т.16, №2. – С. 15-21. [Levchenkova O.S., Kulagin K.N., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2017. – V.16, N2. – P. 15-21. (in Russian)]
  9. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Антигипоксиканты: возможные механизмы действия и клиническое применение // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2011. – Т.10, №4. – С. 43-57. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2011. – V.10, N4. – P. 43-57. (in Russian)]
  10. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2014. – №2. – С. 133-143. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni I.P. Pavlova*. Russian medico-biological Bulletin named after academician I.P. Pavlov – 2014. – N2. – P. 133-143. (in Russian)]
  11. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Возможности фармакологического preconditionирования // Вестник РАМН. – 2016. – Т.71, №1. – С.16-24. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences. – 2016. – V.71, N1. – P.16-24. (in Russian)]
  12. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Абрамова Е.С., Феоктистова Ж.А. Сигнальный механизм протективного эффекта комбинированного preconditionирования амтизолом и умеренной гипоксией // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т.164, №9. – С. 298-301. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Abramova E.S., Feoktistova Zh.A. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of experimental biology and medicine. – 2017. – V.164, N9. – P. 298-301. (in Russian)]
  13. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Кулагин К.Н., Понамарева Н.С. Влияние комбинированного фармакологического и гипоксического preconditionирования на выживаемость животных и функциональную активность ЦНС при ишемии головного мозга // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2016. – Т.79, №6. – С. 3-8. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Kulagin K.N., Ponomareva N.S. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2016. – V.79, N6. – P. 3-8. (in Russian)]
  14. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Парфенов Э.А., Кулагин К.Н. Нейропротективное действие антиоксидантов и умеренной гипоксии в режиме комбинированного preconditionирования при ишемии головного мозга // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т.162, №8. – С. 173-177. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Parfenov E.A., Kulagin K.N. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of experimental biology and medicine. – 2016. – V.162, N8. – P. 173-177. (in Russian)]

15. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Митохондриальная пора как мишень фармакологического воздействия // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2014. – Т.13, №4. – С. 24-33. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2014. – V.13, N4. – P. 24-33. (in Russian)]
16. Маркова Е.О., Новиков В.Е., Парфенов Э.А., Пожилова Е.В. Комплексное соединение аскорбиновой кислоты с антигипоксантами и антиоксидантными свойствами // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2013. – Т.12, №1. – С. 27-32. [Markova E.O., Novikov V.E., Parfenov E.A., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2013. – V.12, N1. – P. 27-32. (in Russian)]
17. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С. Фармакология цереброваскулярных заболеваний и мигрени. – М.: Изд. дом «Третьяковъ», 2022. – 370 с. [*Farmakologiya cerebrovaskulyarny`x zabolevanij i migreni*. Pharmacology of cerebrovascular diseases and migraines. – М.: Publishing house "Tretyakov", 2022. – 370 p. (in Russian)]
18. Мурешану Д.Ф. (1) Комплексный подход к нейропротекции и нейропластичности при лечении инсульта // Международный неврологический журнал. – 2007. – Т.16, №6. – <http://neurology.mif-ua.com>. [Mureshanu D.F. *Mezhdunarodny`j nevrologicheskij zhurnal*. International Neurological Journal. – 2007. – V.16, N6. – <http://neurology.mif-ua.com>. (in Russian)]
19. Новиков В.Е., Илюхин С.А. Влияние гипоксена на эффективность кислоты ацетилсалициловой при остром воспалении // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т.76, №4. – С. 32-35. [Novikov V.E., Ilyuhin S.A. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2013. – V.76, N4. – P. 32-35. (in Russian)]
20. Новиков В.Е., Илюхин С.А., Пожилова Е.В. Влияние метапрота и гипоксена на развитие воспалительной реакции в эксперименте // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т.10. – №4. – С. 63-66. [Novikov V.E., Ilyuhin S.A., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2012. – V.10, N4 – P. 63-66. (in Russian)]
21. Новиков В.Е., Ковалева Л.А. Влияние веществ с ноотропной активностью на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при острой черепно-мозговой травме // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1997. – Т.60, №1. – С. 59-61. [Novikov V.E., Kovaleva L.A. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 1997. – V.60, N1. – P. 59-61. (in Russian)]
22. Новиков В.Е., Ковалёва Л.А. Влияние ноотропов на функцию митохондрий мозга в динамике черепно-мозговой травмы в возрастном аспекте // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1998. – Т.61, №2. – С. 65-68. [Novikov V.E., Kovaleva L.A. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 1998. – V.61, N2. – P. 65-68. (in Russian)]
23. Новиков В.Е., Кулагин К.Н., Левченкова О.С., Понамарева Н.С. Влияние амтизола и умеренной гипоксии в режиме прекондиционирования на функцию митохондрий мозга в условиях нормоксии и ишемии головного мозга в эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2019. – Т.82, №12. – С. 3-8. [Novikov V.E., Kulagin K.N., Levchenkova O.S., Ponomareva N.S. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2019. – V.82, N12. – P. 3-8. (in Russian)]
24. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальные мишени для фармакологической регуляции адаптации клетки к воздействию гипоксии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12. – №2. – С. 28-35. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2014. – V.12, N2 – P. 28-35. (in Russian)]
25. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Перспективы применения индукторов фактора адаптации к гипоксии в терапии ишемических заболеваний // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2014. – Т.51, №5. – С.132-138. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoi nauki*. Bulletin of the Ural medical academic science. – 2014. – V.51, N5. – P. 132-138. (in Russian)]
26. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Содержание эритропоэтина и фактора роста эндотелия сосудов в условиях нормоксии и при ишемии головного мозга под действием фармакологического и гипоксического прекондиционирования // Биомедицинская химия. – 2020. – Т.66, № 4. – С. 339-344. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Biomeditsinskaya himiya*. Biomedical chemistry. – 2020. – V.66, N4. – P. 339-344. (in Russian)]
27. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Иванцова Е.Н. Перспективы применения антигипоксантов в лечении митохондриальных дисфункций // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.19, №1. – С. 41-55. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Ivantsova E.N. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2020. – V.19, N1. – P. 41-55. (in Russian)]

28. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Климкина Е.И., Кулагин К.Н. Потенцирование антигипоксантами эффекта гипоксического прекондиционирования // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2019. – Т.17. – №1. – С. 37-44. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Klimkina E.I., Kulagin K.N. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii.* Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2019. – V.17, N1 – P. 37-44. (in Russian)]
29. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала и его модуляторов в адаптации клетки к гипоксии // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* – 2014. – Т.13, №2. – С. 48-54. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoï gosudarstvennoï meditsinskoi akademii.* Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2014. – V.13, N2. – P. 48-54. (in Russian)]
30. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Митохондриальная синтаза оксида азота в механизмах клеточной адаптации и её фармакологическая регуляция // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* – 2016. – Т.15, №1. – С. 14-22. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoï gosudarstvennoï meditsinskoi akademii.* Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2016. – V.15, N1. – P. 14-22. (in Russian)]
31. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Митохондриальная синтаза оксида азота и ее роль в механизмах адаптации клетки к гипоксии // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2016. – Т.14, №2. – С. 38-46. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii.* Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2016. – V.14, N2. – P. 38-46. (in Russian)]
32. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Преко́ндиционирование как способ метаболической адаптации организма к состояниям гипоксии и ишемии // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* – 2018. – Т.17, №1. – С. 69-79. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoï gosudarstvennoï meditsinskoi akademii.* Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2018. – V.17, N1. – P. 69-79. (in Russian)]
33. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Фармакологическое преко́ндиционирование: возможности и перспективы // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* – 2020. – Т.19, №2. – С. 36-49. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoï gosudarstvennoï meditsinskoi akademii.* Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2020. – V.19, N2. – P. 36-49. (in Russian)]
34. Новиков В.Е., Маслова Н.Н. Влияние мексидола на течение посттравматической эпилепсии // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2003. – Т.66, №4. – С. 9-11. [Novikov V.E., Maslova N.N. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya.* Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2003. – V.66, N4. – P. 9-11. (in Russian)]
35. Новиков В.Е., Понамарёва Н.С., Пожилова Е.В. Аквапорины в физиологии и патологии ЦНС и перспективы их использования в качестве фармакологических мишеней // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* – 2022. – Т.21. – №3. – С. 49-61. [Novikov V.E., Ponomareva N.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoï gosudarstvennoï meditsinskoi akademii.* Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2022. – V.21, N3. – P. 49-61. (in Russian)]
36. Новиков В.Е., Понамарёва Н.С., Шабанов П.Д. Аминотиоловые антигипоксанта́ при травматическом отеке мозга. – Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2008. – 176 с. [Novikov V.E., Ponomareva N.S., Shabanov P.D. *Aminotiolye antigipoksanty pri travmaticheskom oteke mozga.* Aminothiol antihypoxants in traumatic brain edema. – Saint-Petersburg: Elbi-SPb, 2008. – 176 p. (in Russian)]
37. Новиков В.Е., Шаров А.Н. Влияние ГАМК-ергических средств на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при его травматическом отеке // *Фармакология и токсикология.* – 1991. – Т.54, №6. – С. 44-46. [Novikov V.E., Sharov A.N. *Farmakologiya i toksikologiya.* Pharmacology and toxicology. – 1991. – T.54, N6. – С. 44-46. (in Russian)]
38. Павлова О.В., Павлов К.А., Мурашко А.А., Гурина О.И., Шмуклер А.Б. NMDA-рецепторы, антитела к ним и их роль при различных психических и нейровоспалительных заболеваниях // *Молекулярная медицина.* – 2021. – Т.19, №1. – С. 3-10. [Doi.org/10.29296/24999490-2021-01-01](https://doi.org/10.29296/24999490-2021-01-01). [Pavlova O.V., Pavlov K.A., Murashko A.A., Gurina O.I., Shmukler A.B. *Molekulyarnaya medicina.* Molecular medicine. – 2021. – V.19, N1. – P. 3-10. (in Russian)]
39. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Синтаза оксида азота и эндогенный оксид азота в физиологии и патологии клетки // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* – 2015. – Т.14. – №4. – С. 35-41. [Pozhilova E.V., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoï gosudarstvennoï meditsinskoi akademii.* Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2015. – V.14, N4. – P. 35-41. (in Russian)]
40. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Фармакодинамика и клиническое применение нейропептида АКТГ<sub>4-10</sub> // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* – 2020. – Т.19. – №3. – С. 76-86. [Pozhilova E.V., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoï gosudarstvennoï meditsinskoi akademii.* Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2020. – V.19, N3. – P. 76-86. (in Russian)]



41. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Аболмасов Н.Н., Деревцова С.Н. Нейропептид АКТГ<sub>4-10</sub> ускоряет адаптацию пациентов к стоматологическим протезам // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т.21. – №1. – С. 17-25. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Abolmasov N.N., Derevtsova S.N. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2022. – V.21, N1. – P. 17-25. (in Russian)]
42. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Регуляторная роль митохондриальной поры и возможности ее фармакологической модуляции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12, №3. – С. 13-19. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2014. – V.12, N3. – P. 13-19. (in Russian)]
43. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т.14. – №2. – С. 13-22. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2015. – V.14, N2. – P. 13-22. (in Russian)]
44. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал и его фармакологические модуляторы // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т.14, №1. – С. 29-36. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2016. – V.14, N1. – P. 29-36. (in Russian)]
45. Пономарёва Н.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Перспективы фармакологической регуляции функции аквапоринов при заболеваниях центральной нервной системы // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2023. – Т.21, №1. – С. 35-48. [Ponomareva N.S., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2023. – V.21, N1. – P. 35-48. (in Russian)]
46. Пономарева Н.А., Новочадов В.В., Стрепетов Н.Н. Морфологические параметры нейропротекции при ишемии-реперфузии головного мозга у крыс // Вестник ВолГМУ. – 2010. – Т.33, №1. – С. 103-106. [Ponomareva N.A., Novochadov V.V., Strepetov N.N. *Vestnik VolGMU*. Bulletin of VolGMU. – 2010. – V. 33, N1. – P. 103-106. (in Russian)]
47. Ретхер Дж. Нейропротекция не работает // Stroke (инсульт). – 2008. – №3. - <http://Stroke-journal.ru> [Retcher J. *Insul't*. Stroke. – N3. – <http://Stroke-journal.ru> (in Russian)]
48. Саватеев А.В., Саватеева-Любимова Т.Н. Апоптоз – универсальный механизм гибели и выживания при ишемии и реперфузии. Пути фармакологического контроля // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – Т.73, №12. – С. 44-49. [Savateev A.V., Savateeva-Lyubimova T.N. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2010. – V.73, N12. – P. 44-49. (in Russian)]
49. Сергеев Д.В., Домашенко М.А., Пирадов М.А. Фармакологическая нейропротекция при ишемическом инсульте в реальных клинических условиях // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – №4. – С. 86-91. Doi: 10.17116/jnevro20171174186-91. [Sergeev D.V., Domashenko M.A., Piradov M.A. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova*. Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. – 2017. – N4. – P. 86-91. (in Russian)]
50. Суслина З.А., Максимова М.Ю. Концепция нейропротекции: новые возможности ургентной терапии ишемического инсульта // Нервные болезни. – 2004. – №3. – С. 4-7. [Suslina Z.A., Maksimova M.Yu. *Nervny'e bolezni*. Nervous diseases. – 2004. – N3. – P. 4-7. (in Russian)]
51. Тургенева Л.Б., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Лечение воспалительных заболеваний пародонта мексидолом // Патогенез. – 2011. – Т.9, №3. – С. 67. [Turgeneva L.B., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Patogenez*. Pathogenesis. – 2011. – V.9, N3. – P. 67. (in Russian)]
52. Чугунов А.В., Камчатнов П.Р., Михайлова Н.А. Коррекция свободнорадикального окисления – патогенетический подход к лечению острого ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – №10, Вып.2. – С. 65-68. [Chugunov A.V., Kamchatnov P.R., Mikhailova N.A. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova*. Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. – 2009. – N10, Issue 2. – P. 65-68. (in Russian)]
53. Altamura C., Squitti R., Pasqualetti P. et al. Ceruloplasmin/Transferrin system is related to clinical status in acute stroke // Stroke. – 2009. – V.40, N4. – P. 1282-1288.
54. Balazs R. Trophic effect of glutamate // Current Topics in Medicinal Chemistry. – 2006. – N6. – P. 961-968.
55. Balu D. T., Lucki I. Adult hippocampal neurogenesis: regulation, functional implications, and contribution to disease pathology // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2009. – V.33, N3. – P.232-252.
56. Collino M., Aragno M., Mastrocola R. et al. Oxidative stress and inflammatory response evoked by transient cerebral ischemia/reperfusion: effects of the PPAR-alpha agonist WY14643 // Free Radical Biology and Medicine. – 2006. – V.41, N4. – P. 579-589.

57. Deng W. Adult-born hippocampal dentate granule cells undergoing maturation modulate learning and memory in the brain // *The Journal of Neuroscience*. – 2009. – V.29, N43. – P. 13532-13542.
58. Ferretti G., Bacchetti T., Masciangelo S. et al. Lipid peroxidation in stroke patients // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2008. – V. 46, N1. – P. 113-117.
59. Gagliardi R.J. Neuroprotection, excitotoxicity and NMDA antagonists // *Archives of Neuropsychiatry*. – 2000. – V.58, N2B. – P. 583-588.
60. Innamorato N., Lastres-Becker I., Cuadrado A. Role of microglial redox balance in modulation of neuroinflammation // *Current Opinion in Neurology*. – 2009. – V. 22, N3. – P. 308-314.
61. Lucassen P.J., Meerlo P., Naylor A.S. et al. Regulation of adult neurogenesis by stress, sleep disruption, exercise and inflammation: Implications for depression and antidepressant action // *European Neuropsychopharmacology*. – 2010. – V.20, N1. – P. 1-17.
62. Matsuda S., Umeda M., Uchida H. et al. Alterations of oxidative stress markers and apoptosis markers in the striatum after transient focal cerebral ischemia in rats // *The Journal of Neural Transmission*. – 2009. – V.116, N4. – P. 395-404.
63. Mehta A., Prabhakar M., Kumar P. et al. Excitotoxicity: Bridge to various triggers in neurodegenerative disorders // *The European Journal of Pharmacology*. – 2013. – V.698, N1. – P. 6-18.
64. Namura S., Ooboshi H., Liu J. et al. Neuroprotection after cerebral ischemia // *The Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2013. – V.1278. – P. 25-32.
65. Niizuma K., Endo N., Chan P. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction as determinants of ischemic neuronal death and survival // *The Journal of Neurochemistry*. – 2009. – V.109, Suppl.1. – P. 133-138.
66. Novikov V.E., Levchenkova O.S., Ivantsova E.N., Vorobieva V.V. Mitochondrial dysfunctions and antihypoxants // *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. – 2019. – V.17, N4. – P. 31-42.
67. Szidlovska K., Tymianski M. Calcium, ischemia and excitotoxicity // *Cell Calcium*. – 2010. – V.47, N2. – P. 122-129.
68. Wang Y., Qin Z. Molecular and cellular mechanisms of excitotoxic neuronal death // *Apoptosis*. – 2010. – V.15. – P. 1382-1402.

### **Информация об авторе**

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

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 16.02.2024

Принята к печати 15.03.2024

УДК 615.035.1

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.1.6 EDN: GYMMDK

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОТЕРАПИИ НИКОТИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ**

© Новиков В.Е., Залеская А.Н., Пожилова Е.В.

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

**Цель.** Сравнительная оценка эффективности и безопасности современных средств фармакотерапии никотиновой зависимости.

**Методика.** Сбор и анализ результатов научных исследований отечественных и зарубежных авторов по соответствующей проблеме.

**Результаты.** Для фармакотерапии никотиновой зависимости применяют лекарственные средства трех групп: препараты никотина (никотин-заместительная терапия), агонисты-антагонисты никотиновых рецепторов (цитизин, варениклин) и психотропные средства (бупропион, фабомотизол). Каждая группа препаратов имеет свои фармакодинамические особенности, что определяет их эффективность и безопасность при использовании для облегчения отвыкания пациентов от употребления табачной продукции.

**Заключение.** Выбор подходов и средств фармакотерапии никотиновой зависимости определяются личностными особенностями пациента, включая его мотивацию к отказу от курения, количеством выкуриваемой табачной продукции, выраженностью симптомов отмены. Все три группы препаратов облегчают отвыкание от курения табака. По эффективности и безопасности предпочтительнее использовать агонисты-антагонисты никотиновых рецепторов.

*Ключевые слова:* никотиновая зависимость, никотин-заместительная терапия, цитизин, варениклин, бупропион, фабомотизол

## MODERN APPROACHES TO THE PHARMACOTHERAPY OF NICOTINE ADDICTION

Novikov V.E., Zaleskaya A.N., Pozhilova E.V.

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

**Objective.** Comparative evaluation of the effectiveness and safety of modern pharmacotherapy of nicotine addiction.

**Methods.** Collection and analysis of the results of scientific research by domestic and foreign authors on the relevant issue.

**Results.** For the pharmacotherapy of nicotine dependence, drugs of three groups are used: nicotine preparations (nicotine replacement therapy), nicotine receptor agonists (cytisine, varenicline) and psychotropic drugs (bupropion, fabomotizol). Each group of drugs has its own pharmacodynamic characteristics, which determines their effectiveness and safety when used to facilitate patients' withdrawal from tobacco use.

**Conclusion.** The choice of approaches and means of pharmacotherapy for nicotine addiction is determined by the personal characteristics of the patient, including their motivation to quit smoking, the amount of tobacco products smoked, and the severity of withdrawal symptoms. All three groups of drugs facilitate the withdrawal from tobacco smoking. In terms of efficacy and safety, it is preferable to use nicotine receptor antagonist agonists.

*Keywords:* nicotine addiction, nicotine replacement therapy, cytosine, varenicline, bupropion, fabomotizol

**Введение**

В современном обществе регистрируется достаточно высокий процент людей, как мужского, так и женского пола, ежедневно употребляющих табачную продукцию. В РФ около 30% взрослого

населения курят табак [18]. Причем контингент курильщиков абсолютно не зависит от социального статуса людей. Данную пагубную привычку в обществе рассматривают как актуальную социальную проблему, а не как личное увлечение отдельного потребителя. Поэтому на государственном уровне проводятся различные мероприятия по предупреждению развития никотиномании и снижению привлекательности табакокурения.

Проблема никотиновой зависимости является социально значимой, прежде всего, из-за вредного воздействия продуктов курения табака на физиологические функции организма [1, 2]. При сжигании табака образуются токсичные вещества, вред которых для здоровья неоспорим. Во всем цивилизованном мире курение табака признается одной из основных причин преждевременной инвалидности и смертности. Сигаретный дым содержит около 7000 различных химических соединений, из которых не менее 70 являются доказанными или предполагаемыми канцерогенами для человека, включая бензол, формальдегид, свинец, нитрозамины, полоний-210 и многие другие. Табачный дым также содержит ядовитые газы: окись углерода, цианистый водород, бутан, толуол и аммиак [27]. Продукты сгорания табака токсичны для организма и часто являются причиной развития различных болезней [7].

Основным компонентом листьев табака, ради которого его и употребляют курильщики, является алкалоид никотин. Кроме высокой токсичности для сердечно-сосудистой, нервной и других систем организма человека никотин отличается тем, что вызывает зависимость и поддерживает пристрастие к употреблению табака. С середины XX века в научном сообществе стало общепризнанным, что никотин является своеобразным наркотиком, вызывающим зависимость, и именно его присутствие в табаке обеспечивает привлекательность курения и масштабность табачного бизнеса [27]. Никотиновая зависимость в виде курения сигарет наносит больше вреда общественному здоровью, чем любая другая наркомания. По выраженности аддиктивного потенциала никотин прочно занимает место в тройке лидеров наряду с некоторыми наркотическими веществами. Отсюда следует, что разработка эффективных методов борьбы с никотиновой зависимостью является актуальной медицинской и социальной проблемой [1].

Существуют различные подходы к лечению зависимости от курения табака, включающие как немедикаментозные (например, поведенческое консультирование, психологическое воздействие), так и фармакологические методы лечения [11]. Из лекарственных средств чаще других применяют модуляторы Н-холинорецепторов и психотропные препараты. Каждый из этих подходов имеет свои особенности, которые необходимо учитывать при разработке стратегии лечения никотиновой зависимости для конкретного человека.

Целью настоящей работы явилась сравнительная оценка эффективности и безопасности современных средств фармакотерапии никотиновой зависимости

### **Механизм действия никотина на ЦНС**

По химической структуре никотин представляет собой третичный амин, состоящий из пиридинового и пирролидинового колец. Никотин может существовать в форме двух стереоизомеров – S и R. (S)-никотин содержится в табаке, в организме он стереоселективно связывается с никотиновыми холинэргическими рецепторами (Н-ХР). (R)-никотин в небольших количествах образуется в сигаретном дыме (вследствие рацемизации в процессе пиролиза) и представляет собой слабый агонист Н-ХР [5].

В настоящее время кроме традиционных никотинсодержащих продуктов (сигареты, сигары, папиросы) никотин поставляется на рынок для потребителей в расфасованных пакетиках бездымного табака (например, табак для снюса), в электронных устройствах, которые нагревают никотин до вдыхаемого аэрозоля из табачной пробки (например, нагретого табака или табака без нагревания) или из жидкости (например, электронная сигарета, вейп-ручка и капсула) [27]. В процессе традиционного курения никотин выделяется за счет сухой перегонки из табака, и в виде частиц сигаретного дыма попадает в легкие, где он быстро абсорбируется в легочный венозный кровоток. Затем никотин попадает в большой круг кровообращения и быстро достигает головного мозга. Никотин легко проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в ткань головного мозга, где он связывается с Н-ХР, которые представляют собой лиганд-зависимые ионные каналы (ионотропные рецепторы). После связывания никотина с Н-ХР каналы рецепторов открываются, позволяя катионам (натрия, кальция и др.) проникать в клетки. Вход катионов через каналы Н-ХР в клетку приводит к дальнейшей активации зависимых от потенциала кальциевых каналов, обуславливая дальнейший вход ионов кальция [5].

Н-ХР — это пентамерная структура, в состав которой входят несколько субъединиц, расположенных в определенном порядке. Субъединицы Н-ХР подразделяются на  $\alpha$ - и  $\beta$ -подтипы.

В состав каждого рецептора входят, как минимум, 2  $\alpha$ -субъединицы, из которых образуются участки связывания агонистов Н-ХР. Способность никотина воздействовать как на периферическую, так и центральную нервную систему (ЦНС) у курящих людей с развитием широкого спектра эффектов во многом связана с разнообразием Н-ХР. В головном мозге человека выявлено большое количество рецепторов, относящихся к подтипам  $\alpha 4\beta 2$ ,  $\alpha 3\beta 4$  и  $\alpha 7$ . Причем, наиболее распространен рецептор с субъединицей  $\alpha 4\beta 2$ . Считается, что именно взаимодействие никотина с альфа-4-бета-2-ацетилхолиновыми рецепторами головного мозга вызывает развитие никотиновой зависимости [18]. В то время как субъединица  $\alpha 7$  отвечает за сродство к никотину, а субъединица  $\alpha 3\beta 4$  Н-ХР связана с сердечно-сосудистыми эффектами никотина [5, 6].

Интересная роль в механизме действия никотина на ЦНС отводится рецепторам с субъединицей  $\alpha 7$ . Установлено, что никотин, действуя на содержащие  $\alpha 7$ -субъединицы Н-ХР, увеличивает высвобождение глутамата в области вентральной покрышки среднего мозга, который через N-метил-D-аспарататные (NMDA) рецепторы опосредует способность никотина стимулировать выброс дофамина в прилежащем ядре перегородки. Кроме того, никотин оказывает стимулирующее влияние на дофаминергические нейроны вентральной покрышки среднего мозга за счет угнетения ГАМК-ергической передачи [6].

В исследованиях с визуализацией структур головного мозга показана способность никотина повышать активность кортикобазальных ганглио-таламических путей. Стимуляция центральных Н-ХР никотином вызывает высвобождение различных нейромедиаторов в головном мозге, наиболее важным из которых считается дофамин. Никотин приводит к выделению дофамина в мезолимбической области, полосатом теле и лобной коре. Другие нейромедиаторы, включая норадреналин, ацетилхолин, серотонин,  $\gamma$ -аминомасляную кислоту, глутамат и эндорфины, также выделяются и обуславливают развитие различных эффектов никотина [5].

Установлено, что высвобождение нейромедиатора дофамина сопровождается чувством удовольствия и становится главным фактором (триггером) развития многообразия других медиаторно-метаболических изменений в функционировании ЦНС, усиливающих психотропные эффекты никотина. Подтверждением тому является известный факт, когда в результате химического или анатомического повреждения дофаминовых нейронов в головном мозге прекращается самостоятельное употребление никотина крысами [5]. Иными словами, нейротрансмиттеру дофамину принадлежит ведущая роль в формировании никотиновой зависимости (рис. 1.).

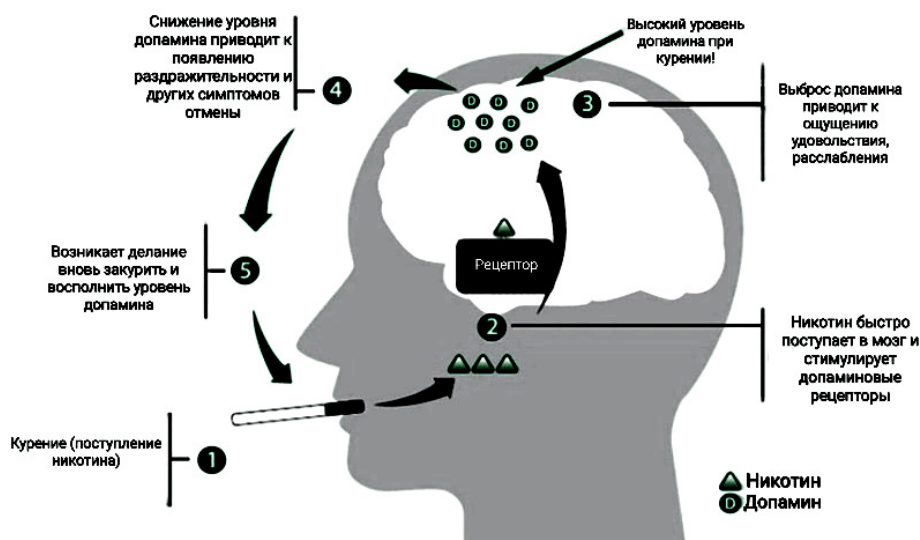


Рис. 1. Механизм развития никотиновой зависимости по С.Р. Гиляревскому [5]

Таким образом, употребление никотина (курение табака) и его взаимодействие с Н-ХР в ЦНС повышает выделение дофамина, что приводит к активации «системы вознаграждения» мозга. Соответственно, прекращение потребления никотина сопровождается уменьшением высвобождения дофамина. Снижение функции «системы вознаграждения» мозга, отмечаемое в период прекращения потребления никотина, считается важным компонентом никотиновой зависимости и ключевым фактором, препятствующим отказу от потребления никотина.

Прекращение поступления никотина в организм курильщика проявляется симптомами отмены: плохое настроение, тревожность и ощущение эмоционального напряжения. Симптомы отмены могут стать мощным стимулом к возобновлению использования никотинсодержащей продукции.

Сегодня для борьбы с никотиновой зависимостью используют, в основном, следующие фармакотерапевтические подходы и лекарственные средства: никотин-заместительная терапия, применение агонистов-антагонистов никотиновых холинорецепторов и терапия психотропными препаратами. Эффективность и безопасность этих схем фармакотерапии апробированы в клинической практике, даже у больных с сопутствующими хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Тем не менее, при выборе средств лечения никотиновой зависимости, необходимо принимать во внимание индивидуальные данные о состоянии здоровья пациента, о его психосоматическом статусе. Несмотря на то, что патогенетические пути формирования никотиновой зависимости у курильщиков идентичны, результаты их лечения одинаковыми схемами и средствами могут существенно различаться. Потому важно выбрать оптимальный подход и лекарственные средства для проведения успешной фармакотерапии никотиновой зависимости у конкретного пациента [18, 27].

### **Никотин-заместительная терапия**

В последние годы для лечения табачной зависимости стали активно использовать так называемую никотин-заместительную терапию (НЗТ). Более того, препараты, содержащие никотин, часто рекомендуются в качестве средств первой линии. Считается, что препараты никотина уменьшают проявления синдрома отмены при отказе от курения, при этом сами не вызывают развития зависимости. В России зарегистрированы никотинсодержащие препараты под торговыми названиями Никоретте и Никвитин, которые назначаются в период отказа от курения [10].

В зависимости от количества выкуриваемых сигарет в сутки предлагается несколько схем применения препаратов никотина. Для тех, кто курит 5-10 сигарет в сутки, рекомендуется по потребности использовать препараты НЗТ короткого действия в виде таблеток, жевательной резинки или спрея. Одна доза такого препарата обычно содержит 2 мг никотина и позволяет заменить около 2 сигарет. Спрей с никотином является наиболее быстродействующим средством НЗТ. При курении 10-20 сигарет в сутки рекомендуется использовать пластырь с замедленным высвобождением никотина 16-часового действия в дозе 15 или 25 мг. При выкуривании 20 сигарет и более следует назначать пластырь 25 мг и дополнительно одно из короткодействующих средств (жевательная резинка, таблетка, спрей) по потребности. Пластырь с никотином 24-часового действия рекомендуется использовать у пациентов при интенсивном утреннем курении или при круглосуточном курении (например, при работе в ночные смены). НЗТ предлагается назначать курильщикам в полной дозе двумя вариантами: за две недели до даты отказа от курения на фоне сокращения числа выкуриваемых сигарет, либо непосредственно в день отказа от курения. Продолжается НЗТ в течение 8-10 недель. В последние недели лечения используется пластырь (10 мг) или короткодействующие средства по потребности [8, 10].

Согласно данным литературы, препараты НЗТ обычно хорошо переносятся. В редких случаях отмечены побочные эффекты, связанные с адренергическим действием никотина (сердцебиение, головная боль, бессонница, повышение АД), возможны местные аллергические реакции при использовании пластыря. В этих случаях рекомендуется уменьшить дозу или сменить лекарственную форму препарата. Ограничениями к использованию препаратов НЗТ являются обострения сердечно-сосудистых заболеваний и беременность [10]. Продаются препараты никотина, как и табачные изделия, свободно.

Несмотря на позитивную информацию производителей и потребителей о препаратах НЗТ, необходимо отметить, что применение препаратов никотина для отвыкания от курения, по сути, мало чем отличается от курения табачной продукции. В обоих случаях в организм (сначала в кровь, затем в ЦНС) поступает никотин. Разница лишь в том, что при традиционном курении вместе с никотином выделяются и всасываются в кровь другие вредные компоненты табачного дыма. Как известно, фармакодинамика никотина не зависит от того, из какой формы и через какие пути он поступает в кровь (через легкие из табачного дыма или электронной сигареты, через желудочно-кишечный тракт из таблеток или через кожу из пластыря), меняется только скорость развития и длительность вызываемых эффектов. С научной точки зрения НЗТ избавляет пациента не от никотиновой зависимости, а только от традиционной формы употребления табака. Вместо выкуривания сигарет, человек употребляет никотин в виде аэрозоля, жевательной резинки, пластыря и т.д. Отказавшись от курения табачных изделий на фоне НЗТ, пациент, разумеется, не испытывает тягостных симптомов отмены, потому что в организм продолжает поступать никотин. Похоже на то, что внедрение НЗТ для отвыкания от курения есть продуманный маркетинговый ход производителей никотинсодержащей продукции. А эффективность такой терапии в борьбе с

никотиновой зависимостью справедливо подвергается скептической оценке и вызывает дискуссию [1, 20, 28]. В рандомизированных контролируемых исследованиях получены доказательства высокой достоверности того, что синтетический агонист Н-ХР варениклин помогает бросить курить большему количеству людей, чем препараты никотин-заместительной терапии [24]

### **Агонисты-антагонисты никотиновых рецепторов**

Следующая группа препаратов для лечения табачной зависимости представлена агонистами-антагонистами никотиновых рецепторов (ААНР). Такое название препараты получили за счет сочетания агонистического и антагонистического действия по отношению к никотину. Они конкурентно связываются с Н-ХР «центра удовольствия» головного мозга, блокируя доступ никотина к рецепторам, при этом сами проявляют определенное миметическое действие. Нередко их называют частичными агонистами Н-холинорецепторов. Терапевтический эффект этой группы препаратов объясняется тем, что они препятствуют взаимодействию никотина с Н-ХР (действуя как антагонисты), в результате чего снижают удовлетворенность от курения табака. С другой стороны, являясь агонистами никотиновых рецепторов они поддерживают достаточный уровень дофамина и препятствуют развитию симптомов отмены, что помогает людям бросить курить [10, 24].

Наиболее известными и доступными препаратами этого типа являются Цитизин (табекс) и Варениклин (чампикс). Оба препарата относятся к типичным представителям ААНР и имеют достаточно большое количество клинических исследований.

Цитизин – это алкалоид (содержится в семенах растений ракичника и термопсиса ланцетолистного). Он используется для лечения табачной зависимости в странах Восточной Европы уже более 50 лет. В последнее десятилетие в высококачественных клинических испытаниях этот препарат подтвердил свою высокую эффективность и безопасность, сопоставимую с другими лекарственными средствами для лечения табачной зависимости. Цитизин назначается за 1-5 дней до даты отказа от курения на фоне снижения числа выкуриваемых сигарет и принимается по схеме в течение одного месяца [10]. Препарат, как правило, хорошо переносится, отпускается без рецепта врача. Наиболее часто регистрируемые нежелательные реакции при приеме цитизина связаны с желудочно-кишечными симптомами, которые в основном оцениваются как легкие или умеренные по тяжести [10, 29]

Единственным синтетическим ААНР на фармацевтическом рынке является препарат варениклин, который применяется с 2006 г. и демонстрирует хорошие результаты при лечении никотиновой зависимости [15]. Он сопоставим по эффективности с комбинированной НЗТ, повышает шансы на отказ от курения приблизительно в три раза [8, 10]. Схема назначения варениклина для пациентов с различной степенью никотиновой зависимости и мотивации к отказу от потребления табака является стандартной, период лечения составляет 12 недель: 1-3 день – по 0,5 мг 1 раз в день; 4-7 день – по 0,5 мг 2 раза в день; с 8 дня до конца лечения – по 1 мг 2 раза в день. Пациент может отказаться от курения либо в период с 7 по 14 день лечения, либо с 8 по 35 день лечения. Для лиц с низкой мотивацией к отказу от потребления табачных продуктов дата отказа от табака может определиться в процессе лечения. Одновременное проведение мотивационного консультирования или поведенческой терапии повышает эффективность терапии. Пациентам, которые успешно прекратили потребление табачных продуктов на 5-8 неделе, рекомендуется дополнительный курс лечения препаратом в дозе 1 мг 2 раза в сутки в течение 8 недель, при успешном прекращении курения к концу 12-й недели, рекомендуется дополнительный курс лечения препаратом в дозе 1 мг 2 раза/сут в течение 12 недель [11].

Варениклин в целом хорошо переносится, наиболее частым побочным эффектом является тошнота (до 30% пациентов). Ранее существовали опасения о повышении риска суицидальных и сердечно-сосудистых событий на фоне приема препарата, однако в последних крупных исследованиях эти данные не подтверждаются. Варениклин назначается лечащим врачом с учетом противопоказаний и индивидуальных особенностей пациента, отпускается по рецепту [10].

Анализ объединенных результатов клинических исследований показал, что цитизин и варениклин помогают большему количеству людей бросить курить как минимум на 6 месяцев, чем плацебо. Получены достоверные доказательства того, что варениклин более эффективен, чем антидепрессант бупропион или одна форма НЗТ (например, только пластырь), и может быть таким же или более эффективным, чем двойная форма НЗТ (например, пластырь и жевательная резинка вместе). Результаты сравнительных исследований, в которых пациенты рандомизировались для приема цитизина или варениклина, не выявили четких доказательств разницы в частоте отказа от курения. Варениклин и цитизин могут вызывать нежелательные эффекты, такие как плохое самочувствие, проблемы с желудком (тошнота), трудности со сном, головная боль [24]. В будущих

исследованиях предстоит оценить эффективность и безопасность цитизина и варениклина в лечении никотиновой зависимости с возможностью их назначения в разных дозах и в течение разного периода времени.

### Психотропные средства

Из психотропных средств в лечении никотиновой зависимости обычно используют транквилизаторы (анксиолитики) и антидепрессанты. Их редко назначают в виде монотерапии, чаще в комбинированной терапии или в дополнение к НЗТ или терапии ААНР. Так, транквилизаторы рекомендуется назначать в дополнение к другим средствам фармакотерапии никотиновой зависимости, если на фоне основного лечения проявляются такие выраженные симптомы отмены, как тревожность, беспокойство, раздражительность [11, 18].

Хорошие результаты у пациентов, решивших бросить курить, показал селективный анксиолитик нового поколения фабомотизол (Афабозол). Он не относится к агонистам бензодиазепиновых рецепторов и не угнетает функцию нейронов. Фабомотизол является мембранным модулятором ГАМК-БД-рецепторного комплекса, восстанавливает его чувствительность к эндогенным медиаторам торможения, повышает биоэнергетический потенциал нейронов. Действие фабомотизола реализуется через  $\sigma_1$ -рецепторы в нейронах головного мозга.

Сигма-рецепторы классифицируются как отдельный класс внутриклеточных рецепторов. К настоящему времени лучше всего изучен  $\sigma_1$ -рецептор, который представляет собой трансмембранный белок эндоплазматического ретикулула. Предполагается, что указанный рецептор действует как сенсор нормального функционирования кальция и опосредованно регулирует синаптические связи в нервных клетках. Сигма1-рецептор можно рассматривать как потенциальную терапевтическую мишень для фармакологического воздействия [4].

Фабомотизол, взаимодействуя с сигма1-рецепторами, оказывает модулирующее влияние на все основные нейромедиаторные системы (ГАМК-ергическую, серотонинергическую, дофаминергическую и др.). Сигма1-рецепторы опосредуют также регуляцию потенциалзависимых ионных каналов наружной мембраны нейронов, транспорт кальция через NMDA рецепторы, пресинаптическое высвобождение глутамата и активность глутамат-индуцированной NO-синтазы. Функциональная взаимосвязь сигма1-рецепторов с NMDA системой, которая играет ключевую роль в патогенезе нейродегенеративных процессов, свидетельствует о возможном механизме нейропротективного действия фабомотизола. Модулирующее влияние фабомотизола на нейромедиаторные системы мозга (ГАМК, NMDA, холинергическую, серотонинергическую и другие) обуславливает антидепрессивные и анксиолитические эффекты препарата [17].

Терапевтическое действие фабомотизола на ЦНС при лечении никотиновой зависимости проявляется в виде сочетания анксиолитического (противотревожного) и легкого стимулирующего (активизирующего) эффектов. В отличие от большинства транквилизаторов фабомотизол можно применять одновременно с лекарственными препаратами других фармакотерапевтических групп, без риска отрицательного влияния на эффективность терапии сопутствующих соматических заболеваний [3]. Особенно показано применение препарата у лиц с преимущественно астеническими личностными чертами в виде тревожной мнительности, неуверенности, повышенной ранимости и эмоциональной лабильности, склонности к эмоционально-стрессовым реакциям.

Для оценки эффективности фабомотизола в комплексном лечении никотиновой зависимости был проведен анализ динамики симптомов отмены в процессе лечения. Период наблюдения составил 4 недели. В исследование включили пациентов с высокой степенью никотиновой зависимости и высокой мотивацией к отказу от курения табака, в возрасте от 18 до 60 лет. Назначали фабомотизол в двух режимах: с первого дня полного прекращения курения и за 5 дней до отказа от курения. При обоих режимах назначения фабомотизола в комплексном лечении никотиновой зависимости синдром отмены купировался быстрее, чем у пациентов, у которых фабомотизол не входил в программу лечения. Так, при назначении фабомотизола за 5 дней до даты отказа от табакокурения у пациентов с повышенной тревожностью происходит редукция тревоги, снижается выраженность сопутствующего депрессивного состояния ко дню отказа от табакокурения, которое продолжалось на фоне дальнейшей терапии препаратом [3].

С целью облегчения отказа от курения возможно применение антидепрессантов, например, бупропиона (в Российской Федерации препарат не имеет соответствующего показания для медицинского применения). В клинической практике были выявлены случаи спонтанного отказа от курения на фоне применения бупропиона по поводу депрессии, что послужило основанием для изучения препарата с целью применения по новому показанию. Установлено, что прием



бупропиона приводит к увеличению концентрации дофамина и норадреналина в крови, тем самым симулируя влияние никотина на уровень нейротрансмиттеров. Кроме того, бупропион проявляет некоторое блокирующее действие на Н-ХР, что также способствует уменьшению положительного подкрепления при выкуривании сигарет у лиц, решивших прекратить курение [5, 8].

Бупропион действует в тех областях мозга, которые контролируют уровень дофамина. Препарат препятствует нейтрализации в организме курильщика этого «гормона удовольствия», что дает бросающему курить пациенту психологический комфорт, который является важным фактором в процессе отказа от курения. Лечение никотиновой зависимости с помощью препарата бупропион основано на его антидепрессантных свойствах и в корне отличается от никотин-заместительной терапии, которая призвана поддержать привычный уровень никотина в крови в случае отказа от курения.

Показана эффективность трициклического антидепрессанта нортриптилина, который подобно бупропиону помогает избавиться от табачной зависимости и по эффективности не уступает НЗТ. Причем действие нортриптилина, помогающее людям бросить курить, не зависит от его антидепрессивного эффекта. Поэтому его назначение для отказа от курения не ограничивается только людьми с депрессивными симптомами в анамнезе. Однако побочные эффекты, связанные с применением нортриптилина (сонливость, сухость во рту, нечеткость зрения и другие антихолинергические эффекты), плохо переносятся некоторыми пациентами, что ограничивает его применение по этому показанию [25].

При использовании антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетин, пароксетин, сертралин) по отдельности или в сочетании с НЗТ положительного влияния на отказ от курения не наблюдали [23].

### **Другие средства**

Для облегчения отвыкания от курения возможно использование и других лекарственных препаратов. Например, в клинической практике с этой целью исследуется муколитик N-ацетилцистеин [22]. N-ацетилцистеин (НАС) обладает антиоксидантными свойствами, модулирует процессы детоксикации. Имеются данные, свидетельствующие о том, что он эффективен для сокращения количества выкуриваемых сигарет и профилактики рецидивов. НАС может также уменьшить некоторый физический вред, причиняемый воздействием табачного дыма, улучшая мукоцилиарный транспорт и предотвращая окислительное повреждение легких и других тканей [19].

По данным пилотных исследований о влиянии НАС на никотиновую зависимость имеются обнадеживающие результаты. В четырехнедельном открытом исследовании курильщиков табака, получавших НАС и варениклин, отмечено сокращение количества выкуриваемых сигарет в день. В другом рандомизированном исследовании показано, что после четырех недель приема 2,4 г/сут НАС количество выкуриваемых сигарет значительно уменьшилось, но тяга к курению, симптомы отмены или уровень окиси углерода не уменьшились [19]. Исследовали применение NOC в течении 12 недель по 3 г в день в дополнение к когнитивно-поведенческой терапии [26]. Лечение НАС значительно сократило количество ежедневно выкуриваемых сигарет, количество выдыхаемого угарного газа и улучшило показатели депрессии. Частота отказа от курения составила 47,1% у тех, кто получал НАС, по сравнению с 21,4% у пациентов, получавших плацебо. Не было выявлено существенных различий в побочных явлениях, возникающих при лечении между обеими группами. Эти пилотные данные очень многообещающие и указывают на необходимость более масштабных испытаний НАС в качестве эффективного и безопасного средства для прекращения курения табака [19].

Из других потенциальных кандидатов для разработки лекарственных средств, препятствующих развитию никотиновой зависимости, рассматриваются вещества с модулирующим влиянием на NMDA-рецепторы. Определенная роль этих рецепторов в развитии никотиновой зависимости установлена. В последние годы синтезированы соединения, селективные к различным подтипам ионотропных и метаболитических NMDA-рецепторов, что позволяет проводить изучение их физиологических функций и последующую оценку потенциальной терапевтической значимости фармакологического воздействия на них [21].

В процессе избавления от никотиновой зависимости важно восстановить нормальное функционирование нейромедиаторных систем и метаболических процессов в ЦНС. С этой целью, при наличии показаний, могут быть рекомендованы препараты с ноотропной активностью [12, 16], метаболические протекторы [9, 13, 14], а также общетонизирующие средства и препараты витаминов.

## Заключение

Табакокурение приносит огромный вред здоровью людей и представляет собой актуальную медицинскую и социальную проблему для государства. Устранение табачной интоксикации и никотиновой зависимости позволяет повысить эффективность лечебно-профилактических мероприятий при многих заболеваниях. Потому оказание медицинской помощи людям в отказе от табакокурения и избавления от никотиновой зависимости рассматривается в качестве важнейшей социально значимой задачи в области здравоохранения.

Современные подходы к фармакотерапии никотиновой зависимости предполагают использование, в основном, трех групп лекарственных средств: препаратов никотина (никотин-заместительная терапия), агонистов-антагонистов Н-холинорецепторов (цитизин, варениклин) и психотропных средств (бупропион, фабомотизол). В клинических исследованиях показано, что все указанные средства облегчают отвыкание от курения табака и уменьшают проявления синдрома отмены. Однако каждая группа препаратов имеет свои фармакодинамические особенности, что определяет их эффективность, безопасность и целесообразность использования для избавления пациентов от никотиновой зависимости. С этих позиций предпочтительнее применять агонисты-антагонисты никотиновых рецепторов. Препараты ААНР блокируют действие никотина и устраняют его негативные эффекты, включая зависимость. При сравнительном анализе результатов применения препаратов разных групп выявлено, что фармакотерапия агонистами-антагонистами Н-ХР не уступает НЗТ по эффективности, и может быть даже более эффективной. НЗТ – это продолжение приема никотина, только в другой форме. Применение препаратов никотина для лечения никотиновой зависимости не имеет убедительного научного обоснования.

При выборе оптимальных подходов и лекарственных средств для проведения фармакотерапии никотиновой зависимости у конкретного человека следует руководствоваться не только имеющимися научными данными об эффективности применяемых препаратов, но и личностными особенностями пациента, включая его мотивацию к отказу от курения, количеством выкуриваемой табачной продукции в сутки, выраженностью симптомов отмены.

## Литература (references)

1. Александрова Д.С., Овчинников Ю.Д. Научные подходы к избавлению от никотиновой зависимости // The scientific heritage. – 2021. – Т.1, №79. – С. 3-5. DOI: 10.24412/9215-0365-2021-79-1-3-5. [Alexandrova D.S., Ovchinnikov Y.D. *The scientific heritage*. The scientific heritage. – 2021. – V.1, N79. – P. 3-5. (in Russian)]
2. Амлаев Р.К. Табакокурение: эпидемиология, клиника, лечение, профилактика и нормативное регулирование // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т.13, №2. – С. 426-430. DOI: 10.14300/mnnc.2018.13069. [Amlaev R.K. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. Medical Bulletin of the North Caucasus. – 2018. – V.13, N2. – P. 426-430. (in Russian)]
3. Антонов Н.С., Сахарова Г.М. Комплексное лечение никотиновой зависимости: возможности повышения эффективности // Русский медицинский журнал. – 2019. – №12. – С. 62–68. [Antonov N.S., Sakharova G.M. *Russkij medicinskij zhurnal*. Russian Medical Journal. – 2019. – N12. – P. 62-68. (in Russian)]
4. Большакова А.В., Куканова Е.О., Гайнуллина А.Н. и др. Рецептор сигма-1 как потенциальная фармакологическая мишень при лечении нейропатологии // Научно-технические ведомости СПбГПУ. Физико-математические науки. – 2016. – Т.237, №1. – С. 48-65. [Bolshakova A.V., Kukanova E.O., Gainullina A.N. et al. *Nauchno-texnicheskie ведомosti SPbGPU. Fiziko-matematicheskie nauki*. Scientific and Technical Bulletin of St. Petersburg State University. Physical and mathematical sciences. – 2016. – V.237, N1. – P. 48-65. (in Russian)]
5. Гиляревский С.Р. Фармакологические основы клинической эффективности варениклина, применяемого с целью облегчения прекращения курения // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т.15, №1 – С. 95-104. [Gilyarevsky S.R. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. Rational pharmacotherapy in cardiology. – 2019. – V.15, N1 – P. 95-104. (in Russian)]
6. Драволина О.А., Беспалов А.Ю., Захарова Е.С., Звартау Э.Э. Никотиновая зависимость: поиск новых средств фармакотерапии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т.110, №7. – С. 73-81. [Dravolina O.A., Bepalov A.Yu., Zakharova E.S., Zvartau E.E. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova*. Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. – 2010. – V.110, N7. – P. 73-81. (in Russian)]
7. Квашена Е.А. Необходимость и эффективность лечения табачной зависимости // Артериальная гипертензия. – 2015. – Т.39, №1. – С. 63-67. [Kvashena E.A. *Arterial'naya gipertenziya*. Arterial hypertension. – 2015. – V.39, N1. – P. 63-67. (in Russian)]

8. Ковалев Г.М., Козаченко В.Ф., Макиев А.Г. и др. Эффективность лечения никотиновой зависимости (табакокурения) различными методами // Главный врач. – 2016. – Т.49, №2 – С. 50-52. [Kovalev G.M., Kozachenko V.F., Makeev A.G. i dr. *Glavnyj vrach*. The chief physician. – 2016. – V.49, N2 – P. 50-52. (in Russian)]
9. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Антигипоксантаы: возможные механизмы действия и клиническое применение // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2011. – Т.10, №4. – С. 43-57. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2011. – V.10, N4. – P. 43-57. (in Russian)]
10. Максимов Д.М. Консультирование курящего пациента // Архив внутренней медицины. – 2018. – Т.8, №5 – С. 327-332. [Maksimov D.M. *Arxiv` vnutrennej mediciny`*. Archive of internal medicine. – 2018. – V.8, N5 – P. 327-332. (in Russian)]
11. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Синдром зависимости от табака, синдром отмены табака у взрослых // Клинические рекомендации. – 2018. – 53 с. [Ministry of Health of the Russian Federation. *Klinicheskie rekomendacii*. Clinical recommendations. – 2018. – 53 p. (in Russian)]
12. Новиков В.Е., Ковалева Л.А. Влияние веществ с ноотропной активностью на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при острой черепно-мозговой травме // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1997. – Т.60, №1. – С. 59-61. [Novikov V.E., Kovaleva L.A. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 1997. – V.60, N1. – P. 59-61. (in Russian)]
13. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Иванцова Е.Н. Перспективы применения антигипоксантаы в лечении митохондриальных дисфункций // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.19, №1. – С. 41-55. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Ivantsova E.N. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2020. – V.19, N1. – P. 41-55. (in Russian)]
14. Новиков В.Е., Шаров А.Н. Влияние ГАМК-ергических средств на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при его травматическом отеке // Фармакология и токсикология. – 1991. – Т.54, №6. – С. 44-46. [Novikov V.E., Sharov A.N. *Farmakologiya i toksikologiya*. Pharmacology and toxicology. – 1991. – V.54, N6. – P. 44-46. (in Russian)]
15. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Тюрина Т.В. и др. Как помочь курящему пациенту: новые возможности // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т.10, №5. – С. 4-7. [Oganov R.G., Maslennikova G.Ya., Tyurina T.V. et al. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. Cardiovascular therapy and prevention. – 2011. – V.10, N5. – P. 4-7. (in Russian)]
16. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Фармакодинамика и клиническое применение нейропептида АКТГ<sub>4-10</sub> // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.19. – №3. – С. 76-86. [Pozhilova E.V., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2020. – V.19, N3. – P. 76-86. (in Russian)]
17. Разумная Ф.Г., Камиллов Ф.Х., Капулер О.М., Муфазалова Н.А. К фармакологии афобазола // Фундаментальные исследования. – 2014. – №7-4. – С. 848-855. [Razumnaya F.G., Kamilov F.H., Kapuler O.M., Mufazalova N.A. *Fundamentalny`e issledovaniya*. Fundamental research. – 2014. – N7-4. – P. 848-855. (in Russian)]
18. Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Салагай О.О. и др. Синдром зависимости от табака, синдром отмены табака у взрослых. Клинические рекомендации. Проект. Сообщение 1 // Наркология. – 2021. – Т.20, №6. – С. 23-37. [Sakharova G.M., Antonov N.S., Salagai O.O. et al. *Narkologiya*. Narcology. – 2021. – V.20, N6. – P. 23-37. (in Russian)]
19. Arancini L., Bortolasci C.C., Dodd S. et al. N-acetylcysteine for cessation of tobacco smoking: rationale and study protocol for a randomised controlled trial // *Trials* – 2019. – V.20. – Art. N555.
20. Brown J., Beard E., Kotz D. et al. Real-world effectiveness of e-cigarettes when used to aid smoking cessation: a cross-sectional population study // *Addiction*. – 2014. – V.109, N9. – P. 1531-1540.
21. Dravolina O.A., Zakharova E.S., Shekunova E.V. et al. mGlu1 receptor blockade attenuates cue- and nicotine-induced reinstatement of extinguished nicotine self-administration behavior in rats // *Neuropharmacology*. – 2007. – V.52. – P. 263-269.
22. Giulietti F., Filipponi A., Rosettani G. et al. Pharmacological Approach to Smoking Cessation: An Updated Review for Daily Clinical Practice // *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. – 2020. – V.27, N3. – P. 349-362.
23. Hughes J.R., Stead L.F., Hartmann-Boyce J. et al. Antidepressants for smoking cessation // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2014, Issue 1. – Art. CD000031.
24. Livingstone-Banks J., Fanshawe T.R., Thomas K.H. et al. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2023. – N5. – Art. CD006103. Ministry of Health. New Zealand smoking cessation guideline. – Wellington: MoH, 2007. – 60 p.

25. Prado E., Maes M., Piccoli L.G., Baracat M. et al. N-acetylcysteine for therapy-resistant tobacco use disorder: A pilot study // Randomized controlled trial. PubMed. – 2015. – V.20, N5. – P. 215-222.
26. Prochaska J.J., Benowitz N.L. Current advances in research in treatment and recovery: Nicotine addiction // Science Advances. – 2019. – V.10, N5. – P. 1-23. DOI: 10.1126/sciadv.aay9763.
27. Rahman M.A., Hann N.R., Wilson A.M. et al. Electronic Cigarettes Are Effective for Smoking Cessation: Evidence from a Systematic Review and Meta-analysis // Circulation. – 2014. – V.130. – Art.14945.
28. Tutka P., Vinnikov D., Courtney R.J., Benowitz N.L. Cytisine for nicotine addiction treatment: a review of pharmacology, therapeutics and an update of clinical trial evidence for smoking cessation // Wiley Online Library. – 2019. – V.114, N11. – P. 1951-1969.

### **Информация об авторах**

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

*Залеская Анастасия Ивановна* – студентка фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: farmfprk@smolgmu.ru

*Пожилова Елена Васильевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: farmfprk@smolgmu.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 28.02.2024

Принята к печати 15.03.2024

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.98:576.858+615.015

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2024.1.7 EDN: IHGIAV

**ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**© Елистратов Н.Д.<sup>1</sup>, Ржевцева Е.Д.<sup>1</sup>, Цветная М.П.<sup>1</sup>, Сафонова К.А.<sup>2</sup>, Дехнич Н.Н.<sup>1</sup>, Пунин А.А.<sup>1</sup><sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28<sup>2</sup>ОГБУЗ «Клиническая больница №1», Россия, 214006, Смоленск, ул. Фрунзе, 40*Резюме*

**Цель.** Провести оценку выживаемости пациентов с COVID-19, госпитализированных в стационар, при использовании рекомендуемых средств этиотропной, патогенетической и антимикробной терапии.

**Методика.** Было изучено 385 историй болезни пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией, осложненной двусторонней вирусной пневмонией, поступивших в ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» г. Смоленска с 1 июня по 31 августа 2021 г. На основании данных о проводимой терапии были сформированы выборки из пациентов, получавших курс того или иного лекарственного средства. Для каждой выборки была рассчитана выживаемость.

**Результаты.** Средняя длительность госпитализации – 17,4±0,5 койко-дней. Общая выживаемость пациентов составила 78,4% (n=302), выживаемость при тяжелом и крайне тяжелом течении болезни – 43,4% (n=36). Выживаемость при использовании фавипиравира значительно не отличалась от выживаемости без его применения – 77,9% и 80,0% соответственно (p=0,33). Отказ в применении глюкокортикостероидов (дексаметазон) был значимым фактором риска смерти у пациентов с тяжелым или крайне тяжелым течением COVID-19 (OR=1,9; 95% ДИ: 1,51-2,28). Выживаемость пациентов, получавших олокизумаб, значительно не отличалась от пациентов, не получавших данный препарат, и составила 73,6% и 80,8% соответственно (p=0,06). Выживаемость больных, получавших тоцилизумаб (50,0%), была значительно ниже, чем у пациентов, не получавших тоцилизумаб (79,5%, p<0,01). Группа пациентов, получавших низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, надропарин), показала высокую выживаемость – 89,9%, по сравнению с группой контроля, не получавшей гепаринотерапию (69,2%, p=0,02). При использовании нефракционированного гепарина выживаемость (75,8%) значительно не отличалась от выживаемости у пациентов без гепаринотерапии (p=0,3). Выживаемость пациентов, получавших курс селективных ингибиторов фактора Ха (апиксабан, ривароксабан) составила 85,7% (выживаемость группы контроля 78,3%, p=0,3). Выживаемость больных при различных вариантах антимикробной терапии значительно не отличалась от остальных пациентов, за исключением групп, получавших меропенем и цефепим.

**Заключение.** Наибольшую значимость для выживаемости пациентов среди рассмотренных средств фармакотерапии показали низкомолекулярные гепарины (эноксапарин или надропарин). Использование глюкокортикостероидов (дексаметазон) значительно снижало риск смерти у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.

*Ключевые слова:* COVID-19, выживаемость, лекарственные средства

## SURVIVAL OF PATIENTS WITH COVID-19 BY USING VARIOUS DRUGS

Yelistratov N.D.<sup>1</sup>, Rzhvtseva E.D.<sup>1</sup>, Tsvetnaya M.P.<sup>1</sup>, Safonova K.A.<sup>2</sup>, Dekhnich N.N.<sup>1</sup>, Punin A.A.<sup>1</sup><sup>1</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia<sup>2</sup>Regional State Funded Healthcare Facility “Clinical Hospital №1”, 40, Frunze St., 214006, Smolensk, Russia

### Abstract

**Objective.** To assess the survival of hospitalized patients with COVID-19 using recommended etiological, pathogenetic and antimicrobial therapy.

**Methods.** Our approach is based on a case history of 385 patients of Smolensk Clinical Hospital №1 with confirmed coronavirus infection complicated with double pneumonia and admitted from June 1<sup>st</sup> to August 31<sup>st</sup> in 2021. The article gives a sample of patients treated with one or another medicinal product and calculates the survival rate for each sample.

**Results.** The median duration of hospitalization was 17.4±0.5 days. The overall survival rate is 78.4% (n=302), the survival rate for patients with severe and extremely severe disease cases is 43.4% (n=36). Survival with the use of favipiravir does not differ significantly from survival without its use – 77.9% and 80.0% respectively (p=0.33). A discontinuation of treatment with glucocorticoids (dexamethasone) is a significant risk factor for dying from COVID-19 with severe and extremely severe cases (RR=1.9; 95% CI: 1.51-2.28). The survival rate of patients receiving olokizumab does not differ significantly from patients who did not receive this drug and is 73.6% and 80.8% respectively (p=0.06). The survival rate of patients receiving tocilizumab (50.0%) is significantly lower than that of patients not receiving the drug (79.5%, p<0.01). The group of patients receiving low-molecular-weight heparin (enoxaparin, nadroparin) shows a high survival rate of 89.9% compared to the control group that does not receive heparin therapy (69.2%, p=0.02). When using unfractionated heparin, survival rate (75.8%) does not differ significantly from survival rate of patients without heparin therapy (p=0.3). The survival rate of patients receiving a course of selective factor Xa inhibitors (apixaban, rivaroxaban) is 85.7% (control group survival = 78.3%, p=0.3). The survival rate of people with various types of antimicrobial therapy does not differ significantly from other patients, with the exception for the group receiving meropenem and cefepime.

**Conclusion.** Low-molecular-weight heparins (enoxaparin and nadroparin) are the most important pharmacotherapeutic agents for patient survival. The use of glucocorticoids (dexamethasone) significantly reduced the risk of death in patients with severe and extremely severe COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, survival rates, medications

### Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) – это вирусное респираторное заболевание, вызываемое новым коронавирусом SARS-CoV-2 [15]. На 1 ноября 2023 г. в мире было зарегистрировано более 690 млн случаев заболевания, приведших к более чем 6,9 млн смертей [19].

Для лечения COVID-19 в разное время применялись различные схемы терапии [2]. Только в России временные методические рекомендации пересматривали 18 раз. Из-за недостаточного количества информации о новом вирусе и эмпирическом подходе к лечению длительное время не существовало единого научного консенсуса об эффективности и рациональной терапии [12]. В нашем исследовании были изучены назначения из историй болезни, основанные на временных клинических рекомендациях 11 пересмотра [3], актуальные на момент госпитализации пациентов. Цель исследования – провести оценку выживаемости пациентов с COVID-19, госпитализированных в стационар, при использовании рекомендуемых средств этиотропной, патогенетической и антимикробной терапии.

### Методика

В ретроспективном исследовании было изучено 385 историй болезни пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией, осложненной двусторонней вирусной пневмонией, поступивших в ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска с 1 июня 2021 г. по 31 августа 2021 г. Демографические и анамнестические данные, клинические особенности течения коронавирусной инфекции и проводимая терапия были получены из историй болезни пациентов. Оценка выживаемости по этиотропной и патогенетической терапии проводилась на основании листа назначений истории болезни пациента на момент поступления в клинику. Оценка антибактериальной терапии охватывала все дни пребывания в стационаре, так как на момент поступления антибактериальные препараты назначались эмпирически, а этиотропная терапия назначалась по результатам обследований и динамики состояния пациентов.

Данные пациентов были анонимизированы и заменены системой кодирования в порядке нумерации при заполнении индивидуальной регистрационной карты (ИРК). Информация, внесенная в ИРК, была введена в специально разработанную электронную базу данных, созданную на основе системы OpenClinica версия 3.14.

Статистический анализ данных проводился с использованием языка программирования R (ver. 4.1.1.). На основании данных о проводимой терапии были сформированы выборки из пациентов, получавших или не получавших курс того или иного лекарственного средства. Для каждой выборки была рассчитана абсолютная и относительная частота выживаемости (категориальная переменная). Частота выживаемости сравнивалась с использованием критерия Хи-квадрат. При проверке статистических гипотез использовался уровень критической значимости  $\alpha=0,05$ . При особенностях выборки, не позволявших использовать критерий Хи-квадрат, оценивался риск летального исхода при отсутствии лекарственной терапии методом расчета относительного риска (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ).

## Результаты исследования и их обсуждение

В исследование было включено 385 взрослых пациентов в возрасте от 19 до 97 лет, среди которых женщины составили 50,9% (n=196), мужчины – 49,1% (n=189). Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил  $58,5 \pm 0,8$  лет. Средняя длительность госпитализации –  $17,4 \pm 0,5$  койко-дней. В среднем, каждый пациент получал 4 лекарственных препарата (не считая симптоматической терапии и лечения сопутствующих заболеваний). За время госпитализации умерло 21,6% пациентов (n=83). Таким образом, выживаемость составила 78,4% (n=302). С тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 поступило 21,6% пациентов (n=83). Их выживаемость составила 43,4% (n=36).

Данные о проводимой терапии и выживаемость пациентов, получавших курс тех или иных лекарственных средств, представлены в табл. 1. Дополнительно были выделены группы пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания, так как данные состояния является значимым фактором риска летального исхода при COVID-19 [13].

Таблица 1. Выживаемость пациентов, получавших различные средства лекарственной терапии.

Лекарственное средство	Число пациентов, получавших лекарственное средство/число выживших пациентов (n)	Выживаемость пациентов, получавших лекарственное средство (%)	Число пациентов, не получавших лекарственное средство (группа контроля)/число выживших пациентов (n)	Выживаемость пациентов, не получавших лекарственное средство (%)	Значение p
НМГ* (эноксапарин, надропарин)	79/71	89,9	306/231	75,5	0,02
апиксабан (Эликвис) или ривароксабан (Ксарелто)	7/6	85,7	378/296	78,3	0,3
цефтриаксон	96/77	80,2	289/225	77,9	0,31
дексаметазон	361/286	79,2	24/16	66,7	0,07
фавипиравир	285/222	77,9	100/80	80,0	0,33
НФГ**	293/222	75,8	92/80	87,0	0,3
олокизумаб (Артлегиа)	125/92	73,6	260/210	80,8	0,06
цефоперазон	83/61	73,5	302/241	79,8	0,11
левофлоксацин	25/17	68,0	360/285	79,2	0,09
амоксиклав	21/14	66,8	364/288	79,1	0,09
цефепим	32/21	65,6	353/281	79,6	0,03
тоцилизумаб (Актебра)	14/7	50,0	371/295	79,5	<0,01
меропенем	27/8	29,6	358/294	82,1	<0,01

Примечания: \* – низкомолекулярный гепарин; \*\* – нефракционированный гепарин

Таблица 2. Выживаемость пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, получавших различные средства лекарственной терапии

Лекарственное средство	Число пациентов, получавших лекарство/число выживших пациентов (n)	Выживаемость пациентов, получавших лекарство (%)	Число пациентов, не получавших лекарство (группа контроля)/число выживших пациентов (n)	Выживаемость пациентов, не получавших лекарство (%)	Значение p
НМГ (эноксапарин, надропарин)	12/8	66,7	4/1	25,0	0,07
фавипиравир	62/30	48,4	21/6	28,6	0,06
дексаметазон	78/36	46,2	5/0	0,0	-
цефтриаксон	22/10	45,4	61/26	42,6	0,41
левофлоксацин	9/4	44,4	74/32	43,2	0,47
гепарин	67/27	40,3	4/1	25,0	0,27
амоксиклав	5/2	40,0	78/34	43,6	0,44
цефоперазон	20/8	40,0	63/28	44,4	0,36
тоцилизумаб (Актемра)	8/3	37,5	75/33	44,0	0,36
олокизумаб (Артлегиа)	25/9	36,0	58/27	46,6	0,06
меропенем	13/2	15,4	70/34	48,6	0,01
цефепим	7/1	14,3	76/35	46,1	0,05
апиксабан (Эликвис) или ривароксабан (Ксарелто)	1/0	0,0	82/36	43,9	-

Фавипиравир. Одним из основных средств этиотропной терапии, рекомендованным для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией, является фавипиравир [3]. В литературе данные об эффективности препарата разнятся, указывается его эффективность при легком и среднетяжелом течении заболевания. Однако необходимы крупные рандомизированные контролируемые исследования, чтобы продемонстрировать, приводит ли эффект от препарата к клиническим преимуществам [18].

По данным, полученным в ходе настоящего исследования, курс фавипиравира получил 74,0% пациентов (n=285). Выживаемость при использовании фавипиравира значимо не отличалась от выживаемости без его применения – 77,9% и 80,0% соответственно (p=0,33). Выживаемость пациентов с тяжелым или крайне тяжелым течением заболевания при использовании фавипиравира составила 48,4% (n=30) против 28,6% без фавипиравира (n=6), при этом разница статистически незначима (p=0,06).

Глюкокортикостероиды. Глюкокортикостероиды (ГКС) являются препаратами первого выбора для лечения больных с вторичным синдромом активации макрофагов, они угнетают все фазы воспаления, синтез широкого спектра провоспалительных медиаторов, увеличение концентрации которых в рамках цитокинового шторма ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при COVID-19 и риском развития ОРДС и сепсиса [3]. Однако их использование может приводить к ряду побочных эффектов, в том числе развитию вторичной инфекции и реактивации латентных инфекций (вирусный гепатит, герпес, туберкулез) [8]. Согласно рекомендациям ВОЗ, предпочтительнее назначить кортикостероиды при лечении пациентов с тяжелым или крайне тяжелым течением COVID-19 и не назначать кортикостероиды при лечении пациентов с нетяжелым течением [20].

В качестве первой линии ГКС у исследуемых пациентов использовался дексаметазон. Он был назначен 93,8% больным (n=361), причем с практически равной частотой у пациентов с легким или среднетяжелым течением (93,7%) и тяжелым или крайне тяжелым течением COVID-19 (94,0%). Выживаемость пациентов, получавших дексаметазон, составила 79,2%, не получавших – 66,7%, при этом разница была статистически не значима (p=0,07). Однако все пациенты с тяжелым или крайне тяжелым течением заболевания, не получавшие дексаметазон (n=5) умерли, при этом выживаемость таких пациентов при лечении дексаметазоном составила 46,2% (n=78). Таким образом, отказ в применении ГКС был значимым фактором риска смерти у пациентов с тяжелым или крайне тяжелым течением COVID-19 (ОР=1,9; 95% ДИ: 1,51-2,28). Напротив, назначение



дексаметазона у пациентов с легким или среднетяжелым течением коронавирусной инфекции не оказывало влияние на выживаемость пациентов ( $p=0,29$ ), что подтверждает нецелесообразность применения дексаметазона при лечении пациентов с нетяжелым течением COVID-19.

Олокизумаб. В спектре цитокинов, принимающих участие в патогенезе синдрома «цитокинового шторма» при COVID-19, большое значение придается ИЛ-6 [9]. Олокизумаб селективно связывается с человеческим ИЛ-6 и эффективно нейтрализует его эффекты [1]. Согласно литературным данным, применение олокизумаба при COVID-19-ассоциированной пневмонии продемонстрировало положительное влияние на клинические и лабораторные показатели у более тяжелых пациентов с выраженными воспалительными изменениями и нарушением функции дыхания [1,4,5]. В стационарах не всегда есть возможность для проведения анализа на цитокины, однако имеются иные маркеры, позволяющие оценить риск развития системной воспалительной реакции, требующей назначения иммунобиологических препаратов (СРБ, ЛДГ, лимфоциты, нейтрофилы, кальций и КТ-тяжесть) [14].

Олокизумаб (Артлегия) использовался у 32,5% пациентов ( $n=125$ ). Использование других препаратов иммунобиологической терапии в данной группе исключалось. Выживаемость этих больных статистически значимо не отличалась от пациентов, не получавших данный препарат, и составила 73,6% и 80,8% соответственно ( $p=0,06$ ). Значимых различий в выживаемости у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением так же не было – 36,0% с олокизумабом и 46,6% без него ( $p=0,19$ ).

Тоцилизумаб. По данным литературы, применение блокаторов рецепторов к ИЛ-6 (в том числе тоцилизумаба) приводило к уменьшению смертности, а также снижению срока госпитализации [20]. Однако в некоторых источниках однозначной эффективности тоцилизумаба в терапии тяжелых случаев COVID-19 не наблюдалось. Кроме того, выявлен высокий риск развития серьезных нежелательных явлений в виде повышения активности печеночных ферментов, грибковых инфекций и тромбоцитопении [7].

Тоцилизумаб (Актемра) использовался у 3,6% пациентов ( $n=14$ ). Выживаемость данных больных (50,0%) была статистически значимо ниже, чем у пациентов, не получавших препарат (79,5%,  $p<0,01$ ). При этом различий в выживаемости у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания не было как при применении тоцилизумаба – 37,5%, так и без него – 44,0% ( $p=0,36$ ).

Гепарины. В антитромботической терапии COVID-19-ассоциированной коагулопатии используются низкомолекулярный гепарин (НМГ) и нефракционированный гепарин (НФГ). У каждой из групп препаратов имеются свои преимущества и недостатки. На сегодняшний момент предпочтение отдается НМГ. Назначение НМГ как минимум в профилактических дозах показано всем госпитализированным пациентам. При недоступности НМГ или противопоказаниях к ним возможно использование НФГ [10].

Согласно данным, полученным в рамках настоящего исследования, наиболее часто используемым антикоагулянтом являлся нефракционированный гепарин – 76,1% пациентов ( $n=293$ ). Низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, надропарин) были назначены лишь у 20,5% ( $n=79$ ). Остальные пациенты, которые не получали гепарины (3,4%,  $n=13$ ), вошли в группу контроля, которая использовалась для сравнения с группами, получавшие НФГ или НМГ. Группа пациентов, получавших низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, надропарин), показала высокую выживаемость – 89,9%, по сравнению с группой контроля, не получавшей гепаринотерапию (69,2%,  $p=0,02$ ). При тяжелом и крайне тяжелом течении COVID-19 более высокая выживаемость у пациентов, получавших НМГ (66,7%; у группы контроля – 25,0%) статистически незначима ( $p=0,07$ ), что вероятно связано с малым размером обеих выборок. При использовании нефракционированного гепарина выживаемость (75,8%) значимо не отличалась от выживаемости у пациентов без гепаринотерапии ( $p=0,3$ ). При тяжелом и крайне тяжелом течении между этими пациентами так же не было выявлено статистически значимых различий – 40,3% и 25,0% соответственно ( $p=0,27$ ). При сравнении групп, получавших НМГ или НФГ, выживаемость при использовании НМГ была выше, чем при использовании НФГ, как среди всех пациентов ( $p<0,01$ ), так и среди пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ( $p=0,04$ ).

Селективные ингибиторы фактора Ха. Существуют данные о снижении риска тромбоэмболии и смертности у пациентов, получавших пероральные антикоагулянты (в том числе ривароксабан) [16]. Однако исследователи пришли к выводу, что следует избегать применения ривароксабана и других пероральных антикоагулянтов прямого действия у госпитализированных пациентов с COVID-19 при отсутствии показаний к назначению пероральных антикоагулянтов, так как применение ривароксабана не улучшало клинических исходов и повышало риск кровотечений по сравнению с пациентами, получавших парентеральные антикоагулянты (гепарины) [17].

В качестве антикоагулянтной терапии первой линии селективные ингибиторы фактора Ха (апиксабан и ривароксабан) использовались у 1,8% пациентов ( $n=7$ ). Выживаемость этих больных составила 85,7%, при этом разница с контрольной группой, выживаемость в которой составила 78,3%, статистически была незначима ( $p=0,3$ ), что вероятно связано с малым размером основной группы выборки. Единственный пациент в тяжелом состоянии, получавший селективный ингибитор фактора Ха, умер.

Антимикробные препараты. Антибактериальная терапия при COVID-19 должна назначаться только при подтверждении вторичной бактериальной инфекции. Наиболее достоверным признаком является повышение прокальцитонина более 0,5 нг/мл [6]. Дополнительным признаком служит лейкоцитоз более  $12 \times 10^9/\text{л}$  (при отсутствии предшествующего применения глюкокортикоидов). Согласно исследованиям, в целом доля пациентов с бактериальными инфекциями составляет 6,9% (при тяжелом течении несколько выше – 8,1%).

На момент проведения настоящего исследования прокальцитониновый тест не был выполнен ни у одного больного. Подавляющее большинство пациентов получало ГКС, что не позволяет интерпретировать уровень лейкоцитов. Несмотря на это, у 65,2% пациентов ( $n=251$ ) была назначена антимикробная терапия. Выживаемость больных при различных вариантах антимикробной терапии значимо не отличалась от остальных пациентов, за исключением групп, получавших меропенем и цефепим (рис.). Отсутствие значимого положительного влияния на выживаемость пациентов, получавших антимикробную терапию в условиях стационара в рамках настоящего исследования, соответствовало имеющимся данным об отсутствии влияния на степень поражения легких и развитие легочных осложнений в ходе амбулаторного лечения пациентов антибактериальными препаратами [11].

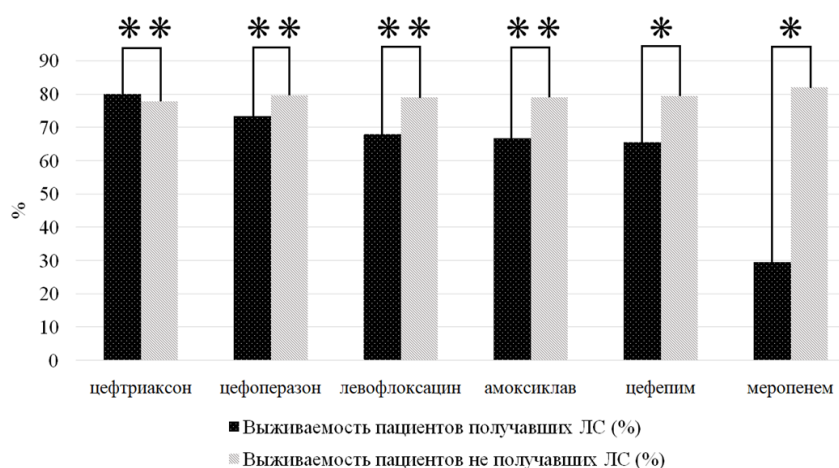


Рис. Выживаемость пациентов, получавших различные средства антимикробной терапии.

\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p > 0,05$

Выживаемость пациентов на цефепиме составила 65,6%, контрольной группы – 79,6% ( $p=0,03$ ). Выживаемость пациентов на меропенеме была наиболее низкой и составила 29,6%, контрольной группы – 82,1% ( $p < 0,01$ ). Низкая выживаемость пациентов данных групп обусловлена более высокой долей больных в тяжелом и крайне тяжелом состоянии на момент поступления в стационар, а так же более тяжелым течением заболевания ещё до назначения меропенема и цефепима. При изначально тяжелом и крайне тяжелом течении заболевания у этих пациентов выживаемость (меропенем – 15,4%, цефепим – 14,3%) так же была ниже выживаемости у пациентов, не получавших данные лекарственные средства: без меропенема – 48,6% ( $p=0,01$ ), без цефепима – 46,1% ( $p=0,05$ ).

## Заключение

Наибольшую значимость для выживаемости пациентов среди рассмотренных средств фармакотерапии показали низкомолекулярные гепарины (эноксапарин или надропарин). Использование глюкокортикостероидов (дексаметазон) значимо снижало риск смерти у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. Другие препараты этиотропной и

патогенетической терапии, а также антимикробной терапии, значимо не влияли на выживаемость пациентов. Положительное влияние на выживаемость селективных ингибиторов фактора Ха (апиксабана и ривароксабана) и цефтриаксона не было подтверждено статистической значимостью. Более низкая выживаемость пациентов, получавших меропенем и цефепим, обусловлена клиническими особенностями течения COVID-19 у пациентов, входивших в данную выборку.

## Литература (references)

1. Антонов В.Н., Игнатова Г.Л., Прибыткова О.В. и др. Опыт применения олокизумаба у больных COVID-19 // *Терапевтический архив*. – 2020. – Т.92, №12. – С. 148-154. [Antonov V.N., Ignatova G.L., Pribytkova O.V. et al. *Terapevticheskiy arhiv*. Therapeutic archive. – 2020. – V.92, N12. – P. 148-154. (in Russian)]
2. Белобородова Н.В., Зуев Е.В., Замятин М.Н., Гусаров В.Г. Этиотропная терапия COVID-19: критический анализ и перспективы // *Общая реаниматология*. – 2020. – Т.16, №6. – С. 65-90. [Beloborodova N.V., Zuev E.V., Zamyatin M.N., Gusarov V.G. *Obshchaya reanimatologiya*. General critical care medicine. – 2020. – V. 16, N6. – P. 65-90. (in Russian)]
3. Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11» (утв. Министерством здравоохранения РФ 7 мая 2021 г.). [Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) version 11» (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on May 7, 2021). (in Russian)]
4. Ганюкова Н.Г., Ликстанов М.И., Косинова М.В. и др. Эффективность таргетной терапии ингибитором ил-6 (олокизумаб) в купировании гипервоспаления при среднетяжелой пневмонии, обусловленной вирусом Sars-Cov-2 // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2020. – Т.5, №4. – С. 8-13. [Ganyukova N.G., Likstanov M.I., Kosinova M.V. et al. *Fundamental'naya i klinicheskaya medicina*. Fundamental and clinical medicine. – 2020. – V.5, N4. – P. 8-13. (in Russian)]
5. Гома Т.В., Калягин А.Н., Рыжкова О.В., Соловьева Н.С. Эффективность применения препарата олокизумаб у пациентов с COVID-19 // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2022. – Т.7, №5-2. – С. 86-95. [Goma T.V., Kalyagin A.N., Ryzhkova O.V., Soloveva N.S. *Acta Biomedica Scientifica*. Acta Biomedical Science. – 2022. – V.7, N5-2. – P. 86-95. (in Russian)]
6. Зайцев А.А., Дронов И.А., Кондратьева Т.В. Стратегия прокальцитонин-контролируемой антимикробной терапии в условиях пандемии COVID-19 // *Туберкулез и болезни легких*. – 2022. – Т.100, №10. – С. 6-14. [Zaytsev A.A., Dronov I.A., Kondratieva T.V. *Tuberkulez i bolezni legkih*. Tuberculosis and Lung Diseases. – 2022. – V.100, N10. – P. 6-14. (in Russian)]
7. Колмыков Р.С., Сафоненков Е.М., Жаркова Л.П. Применение генно-инженерных биологических препаратов для терапии ковидной инфекции SARS-COV-2 // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2022. – Т.21, № 2. – С. 49-53. [Kolmykov R.S., Safonenkov E.M., Zharkova L.P. *Vestnik Smolenskoy Gosudarstvennoy Medicinskoy Akademii*. Vestnik of the Smolensk State Medical Academy. – 2022. – V.21, N2. – P. 49-53. (in Russian)]
8. Макарова Е.В., Тюрикова Л.В., Любавина Н.А. Применение системных кортикостероидов при новой коронавирусной инфекции (с позиции международных и российских рекомендаций) // *Медицинский альманах*. – 2021. – №1 (66). – С. 74-82. [Makarova E.V., Tyurikova L.V., Lyubavina N.A. *Medicinskij al'manah*. Medical almanac. – 2021. – N1(66). – P. 74-82. (in Russian)]
9. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь-2019 (COVID-19): значение ингибиторов ИЛ-6 // *Пульмонология*. – 2020. – Т.30, №5. – С. 629-644. [Nasonov E.L. *Pulmonologiya*. Pulmonology. – 2020. – V.30, N5. – P. 629-644. (in Russian)]
10. Петров В.И., Герасименко А.С., Кулакова И.С. и др. Механизмы развития COVID-19 ассоциированной коагулопатии. Диагностика. Лечение // *Лекарственный вестник*. – 2021. – Т.15, №2(82). – С. 21-27. [Petrov V.I., Gerasimenko A.S., Kulakova I.S. et al. *Lekarstvennyj vestnik*. Medicinal bulletin. – 2021. – V.15, N2 (82). – P. 21-27. (in Russian)]
11. Рачеева Ю.В., Плешков В.В., Авчинникова Д.А. Комплексная оценка клинических данных и лекарственной терапии амбулаторных пациентов с коронавирусной инфекцией // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2022. – Т.21, №2. – С. 69-78. [Racheeva Y.V., Pleshkov V.V., Avchinnikova D.A. *Vestnik Smolenskoy Gosudarstvennoy Medicinskoy Akademii*. Vestnik of the Smolensk State Medical Academy. – 2022. – V.21, N2. – P. 69-78. (in Russian)]
12. Салухов В.В., Харитонов М.А., Крюков Е.В. и др. Актуальные вопросы диагностики, обследования и лечения больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией в различных странах и континентах // *Медицинский совет*. – 2020. – №21. – С. 96-102. [Saluhov V.V., Haritonov M.A., Kryukov E.V. et al. *Medicinskij sovet*. Medical advice. – 2020. – N21. – P. 96-102. (in Russian)]

13. Сафонова К.А., Дехнич Н.Н., Елистратов Н.Д. и др. Факторы риска летального исхода COVID-19 у госпитализированных пациентов: результаты ретроспективного исследования // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2023. – Т.25, № 1. – С. 93-99. [Safonova K.A., Dekhnych N.N., Elistratov N.D. et al. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. – 2023. – V.25, N1. – P. 93-99. (in Russian)]
14. Струтынская А.Д., Карнаушкина М.А., Тюрин И.Е. и др. Значение клинико-рентгенологических показателей для прогнозирования краткосрочных исходов и прогрессирования COVID-19 // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2023. – Т.22, №1. – С. 66-75. [Strutynskaya A.D., Karnaushkina M.A., Tyurin I.E. et al. *Vestnik Smolenskoj Gosudarstvennoj Medicinskoj Akademii*. Vestnik of the Smolensk State Medical Academy. – 2023. – V.22, N1. – P. 66-75. (in Russian)]
15. Lei F., Liu Y.M., Zhou F. et al. Longitudinal association between markers of liver injury and mortality in COVID-19 in China // *Hepatology*. – 2020. – V.72, N2. – P. 389-398.
16. Li W., Xu Z., Xiang H., Zhang C., Guo Y., Xiong J. Risk factors for systemic and venous thromboembolism, mortality and bleeding risks in 1125 patients with COVID-19: relationship with anticoagulation status // *Aging*. – 2021. – V.13, N7. – P. 9225-9242.
17. Lopes R.D., de Barros e Silva P.G.M., Furtado R.H.M., et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial // *Lancet*. – 2021. – V.397(10291). – P. 2253-2263.
18. Joshi S, Parkar J, Ansari A, et al. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19 // *International journal of infectious diseases*. – 2021. – V.102. – P. 501-508.
19. COVID. Coronavirus Statistics // *Worldometer*. URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (дата обращения: 01.11.2023)
20. Therapeutics and COVID-19. Living guideline. 7 December 2021. WHO/2019-nCoV/therapeutics/2021.4. URL: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/2021.4-lg-therapeutics-and-covid-19-2021-12-07-en.pdf> (дата обращения: 01.11.2023)

### Информация об авторах

*Елистратов Никита Дмитриевич* – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [nikita\\_elistratov@mail.ru](mailto:nikita_elistratov@mail.ru)

*Ржевцева Елена Дмитриевна* – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [ksuurt@yandex.ru](mailto:ksuurt@yandex.ru)

*Цветная Марина Павловна* – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [marina.tsvetnaya@gmail.com](mailto:marina.tsvetnaya@gmail.com)

*Сафонова Ксения Анатольевна* – врач-терапевт ОГБУЗ «Клиническая больница №1» Смоленск. E-mail: [kсениya.safonova.2013@mail.ru](mailto:kсениya.safonova.2013@mail.ru)

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

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

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.11.2023

Принята к печати 15.03.2024

УДК 616.72-002.775-053.9+618.173:575+612.015.6

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2024.1.8 EDN: IVGPHC

**ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА**© Игнатенко Г.А.<sup>1</sup>, Резниченко Н.А.<sup>2</sup>, Федуличев П.Н.<sup>2</sup>, Майлян Э.А.<sup>1</sup><sup>1</sup>Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Россия, 283003, Донецк, пр. Ильича, 16<sup>2</sup>Медицинская академия им. С. И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского», Россия, 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7*Резюме*

**Цель.** Изучить ассоциации генотипов и аллелей полиморфизмов rs1544410 и rs10735810 гена рецептора витамина D (VDR) у женщин постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов.

**Методика.** Было обследовано 483 женщины постменопаузального возраста. Возраст обследованных женщин составил 61,7±0,40 лет, а длительность постменопаузы – 13,1±0,39 лет. У 157 пациентов был установлен диагноз остеоартрита коленных суставов. Остальные 326 условно здоровые женщины составили контрольную группу. Молекулярно-генетические исследования включали определение генетических полиморфизмов rs1544410 (BsmI) и rs10735810 (FokI) гена VDR.

**Результаты.** Установлено, что распределение генотипов полиморфизмов rs1544410 и rs10735810 соответствовало закону Харди-Вайнберга ( $p>0,05$ ). Анализ частоты встречаемости генотипов AA, AG и GG полиморфизма rs1544410 показал неравномерность их распределения среди двух выделенных групп женщин – здоровых и больных остеоартритом ( $p=0,008$ ). Частота регистрации генотипа GG полиморфизма rs1544410 была значительно выше при остеоартрите, чем среди здоровых женщин (OR=1,82; 95% CI: 1,24-2,68;  $p=0,003$ ). В группе больных остеоартритом существенно чаще выявлялся аллель G вышеуказанного полиморфизма (OR=1,46; 95% CI: 1,10-1,94). Генетический полиморфизм rs10735810 гена VDR не показал ассоциацию с развитием остеоартрита у женщин ( $p>0,05$ ).

**Заключение.** Таким образом, установлена ассоциация генетического полиморфизма rs1544410 гена VDR с остеоартритом у женщин постменопаузального возраста. Полученные результаты могут быть использованы при определении риска развития остеоартрита коленных суставов у женщин и назначении персонализированных схем лечебно-профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** женщины, постменопауза, остеоартрит, полиморфизмы, ген рецептора витамина D

**POLYMORPHIC VARIANTS OF THE VITAMIN D RECEPTOR GENE IN OSTEOARTHRITIS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN**Ignatenko G.A.<sup>1</sup>, Reznichenko N.A.<sup>2</sup>, Fedulichev P.N.<sup>2</sup>, Maylyan E.A.<sup>1</sup><sup>1</sup>M. Gorky Donetsk National Medical University, 16, Ilyicha Avenue, 283003, Donetsk, Russia<sup>2</sup>Institute «Medical Academy named after S.I.Georgievsky» of Vernadsky CFU, 5/7, Lenin Boulevard, 295051, Simferopol, Russia*Abstract*

**Objective.** The aim of the work was to study the associations of genotypes and alleles of rs1544410 and rs10735810 vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms in postmenopausal women with knee osteoarthritis.

**Methods.** A total of 483 postmenopausal women were examined. The age of the examined women was 61.7±0.40 years and the duration of postmenopause was 13.1±0.39 years. A total of 157 patients were diagnosed with knee osteoarthritis. The remaining 326 conditionally healthy women made up the control group. Molecular genetic studies included the determination of rs1544410 and rs10735810 VDR gene polymorphisms.

**Results.** It was found that the genotypes distribution of rs1544410 and rs10735810 polymorphisms corresponded to the Hardy-Weinberg law ( $p > 0,05$ ). The occurrence frequency analysis of AA, AG and GG genotypes of the rs1544410 polymorphism showed the uneven genotypes distribution between the two selected groups - healthy women and the patients with osteoarthritis ( $p = 0,008$ ). The frequency of the rs1544410 polymorphism GG genotype registration was significantly higher in patients with osteoarthritis than among healthy women ( $OR = 1.82$ ; 95% CI: 1.24-2.68;  $p = 0,003$ ). In the group of the patients with osteoarthritis the G allele of the above polymorphism was detected significantly more often ( $OR = 1.46$ ; 95% CI: 1.10-1.94). Genetic rs10735810 VDR gene polymorphism showed no association with the development of osteoarthritis in women ( $p > 0,05$ ).

**Conclusion.** Thus, an association of the genetic rs1544410 VDR gene polymorphism with osteoarthritis has been established in postmenopausal women. The obtained results can be used in determining the risk of osteoarthritis developing in women and in prescribing personalized therapeutic and preventive measures.

*Keywords:* women, postmenopause, osteoarthritis, polymorphisms, vitamin D receptor gene

## Введение

Остеартрит (ОА) является полифакторным прогрессирующим заболеванием суставов, основными проявлениями которого являются боль, отек, скованность и нарушение функции суставов. Морфологически ОА характеризуется поражением всех компонентов сустава – хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоуставных мышц [1].

Заболевание чрезвычайно распространено. Эпидемиологические исследования в различных регионах России свидетельствуют о том, что ОА страдают около 15 млн россиян, а в пенсионном возрасте распространенность патологии достигает 33,2%. Перечень факторов риска заболевания достаточно широкий. К ним относятся старший возраст, женский пол, повышенный индекс массы тела, ожирение, высокий рост, травмы суставов, слабость мышц, дисплазия суставов и т.д. [1, 2].

Известно, что ОА имеет наследственно-обусловленный характер, а генетический фактор является одним из важнейших немодифицируемых факторов риска данного заболевания. В последние годы уделяется особое внимание изучению генетических основ данной патологии. Результаты таких исследований позволят на основании знаний этиопатогенеза, в том числе его генетической составляющей, разработать эффективные методы прогнозирования и профилактики ОА.

Одним из генов кандидатов ОА является ген рецептора витамина D (*VDR*). К настоящему времени имеются публикации, посвященные изучению ассоциаций генетических полиморфизмов вышеуказанного гена с развитием ОА. Однако полученные результаты носят противоречивый характер [4, 6, 7, 8, 9] и не позволяют сделать достаточно обоснованные выводы. Следует отметить, что в России внимание к изучению роли полиморфизмов гена *VDR* при ОА уделяется крайне недостаточно.

Цель работы – изучить ассоциации генотипов и аллелей полиморфизмов rs1544410 (283 A>G, BsmI) и rs10735810 (2 A>G, FokI) гена *VDR* у женщин постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов.

## Методика

В работе использовался биологический материал от 483 женщины постменопаузального возраста. Забор периферической крови утром натощак производился после получения от каждой женщины письменного добровольного информированного согласия. Из работы исключались женщины с посттравматическим ОА, а также лица, имеющие патологию эндокринной и иммунной систем, метаболические расстройства, онкологические и гематологические заболевания, хронические воспалительные заболевания. Возраст обследованных женщин составил  $61,7 \pm 0,40$  лет, а длительность постменопаузы –  $13,1 \pm 0,39$  лет.

Диагноз ОА коленных суставов был установлен у 157 пациентов. Они составили основную группу. В контрольную группу вошли остальные условно здоровые 326 женщин. Две выделенные группы были сопоставимы по возрасту. Всем женщинам производили молекулярно-генетические исследования, включавшие детекцию двух генетических полиморфизмов гена *VDR* (rs1544410 и

rs10735810), для чего использовали соответствующие наборы реактивов и оборудования производства «ДНК-Технология» (Москва, РФ).

Распределение полиморфных вариантов гена *VDR* закону оценивали на соответствие закону Харди-Вайнберга с помощью критерия  $\chi^2$ . Сравнительную оценку частоты генетических маркеров в группах выполняли с помощью  $\chi^2$ . Степень ассоциации генотипа и аллелей с остеоартритом рассчитывали по величине отношения шансов (OR) с учетом 95% доверительного интервала (95% CI). Статистически значимыми отличия считались при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Анализ распределения изученных генетических маркеров среди обследованных женщин постменопаузального возраста показал, что генотипы AA, AG и GG полиморфизма rs1544410 (BsmI) гена *VDR* были зарегистрированы соответственно в 64 (13,3%), 233 (48,2%) и 186 (38,5%) случаях (табл. 1). Частота аллеля G составила 0,626, а аллеля A – 0,374. Распределение генотипов вышеуказанного полиморфизма среди женщин соответствовало закону Харди-Вайнберга ( $p = 0,50$ ). Не отличались от ожидаемых величин и частоты генетических маркеров второго полиморфизма гена *VDR* – rs10735810 ( $p = 0,892$ ). Частоты аллелей A и G полиморфизма rs10735810 составили 0,501 и 0,499 соответственно. Гомозиготными по аллелю A (AA) были 122 женщины (25,3%), по аллелю G (GG) – 121 женщина (25,0%), а гетерозиготными (AG) – 240 обследованных лиц (49,7%).

Таблица 1. Соответствие закону Hardy-Weinberg распределения генотипов полиморфизмов rs1544410 (BsmI) и rs10735810 (FokI) гена *VDR* у обследованных женщин постменопаузального возраста (n=483)

Полиморфизмы гена <i>VDR</i>	Генотипы	Установленные частоты		Ожидаемые частоты		P
		Количество	%	Количество	%	
rs1544410 (BsmI)	AA	64	13,3	67,4	14,0	0,50
	AG	233	48,2	226,1	46,8	
	GG	186	38,5	189,5	39,2	
rs10735810 (FokI)	AA	122	25,3	121,3	25,1	0,89
	AG	240	49,7	241,5	50,0	
	GG	121	25,0	120,2	24,9	

Распределение генотипов и аллелей полиморфизма rs1544410 (BsmI) гена *VDR* среди женщин постменопаузального возраста в контрольной группе и среди больных остеоартритом представлено в табл. 2. Анализ частоты встречаемости генотипов AA, AG и GG полиморфизма rs1544410 показал неравномерность их распределения среди двух выделенных групп женщин – здоровых (контрольная группа) и больных ОА (основная группа) ( $p=0,008$ ). Причем данная неравномерность была обусловлена различиями в частоте встречаемости в группах женщин генотипа GG. Частота регистрация генотипа GG полиморфизма rs1544410 была значительно выше при ОА, чем среди здоровых женщин (OR=1,82; 95% CI: 1,24-2,68;  $p=0,003$ ).

Таблица 2. Частота регистрации генотипов и аллелей полиморфизма rs1544410 (BsmI) гена *VDR* у женщин постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов

Генотипы и аллели	Контрольная группа (n = 326)		Основная группа (n = 157)		P	P между группами
	n	%	n	%		
AA (n = 64)	46	14,1	18	11,5	0,008	0,510
AG (n = 233)	170	52,1	63	40,1		0,017
GG (n = 186)	110	33,8	76	48,4		0,003
A (n = 361)	262	40,2	99	31,5	0,011	0,011
G (n = 605)	390	59,8	215	68,5		0,011

Частота аллелей A и G полиморфизма rs1544410 (BsmI) гена *VDR* также была не одинаковой в двух сравниваемых группах женщин постменопаузального возраста ( $p=0,011$ ). В основной группе

существенно реже выявлялся аллель А (OR=0,69; 95% CI: 0,52-0,91). А аллель G показал положительную ассоциацию с патологией коленных суставов (OR=1,46; 95% CI: 1,10-1,94).

Результаты молекулярно-генетических исследований женщин на полиморфизм rs10735810 (FokI) гена *VDR* представлены в таблице 3. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии существенных различий в частоте регистрации генотипов и аллелей полиморфизма rs10735810 гена *VDR* в группах больных остеоартритом и условно здоровых женщин ( $p>0,05$ ).

Таблица 3. Частота регистрации генотипов и аллелей полиморфизма rs10735810 (FokI) гена *VDR* у женщин постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов

Генотипы и аллели	Контрольная группа (n = 326)		Основная группа (n = 157)		P	P между группами
	n	%	n	%		
AA (n = 122)	84	25,8	38	24,2	0,578	0,797
AG (n = 240)	165	50,6	75	47,8		0,626
GG (n = 121)	77	23,6	44	28,0		0,350
A (n = 484)	333	51,1	151	48,1	0,424	0,424
G (n = 482)	319	48,9	163	51,9		0,424

## Обсуждение результатов исследования

По состоянию на 2019 г. в мире остеоартритом страдало 528 миллионов человек. Необходимо отметить, что ОА является основной причиной инвалидности и социально-экономических потерь, которые оцениваются в диапазоне до 0,5% валового внутреннего продукта государств. В частности, расходы в США, связанные с ОА, достигают почти 200 миллиардов долларов в год. При ОА в патологический процесс могут вовлекаться различные суставы, но наиболее актуальным является поражение коленных суставов. Так, в Российской Федерации, среди всех случаев ОА поражение коленных суставов встречается у 92% пациентов, тазобедренных – у 42%, суставов кистей – у 38%.

Следует отметить, что в настоящее время не существует эффективных специфических методов лечения ОА. Как правило, терапевтические мероприятия, препятствующие прогрессированию заболевания (хондропротекторы, противовоспалительные препараты и т.д.), сочетаются с обезболиванием симптомов за счет обезболивания. По мере прогрессирования заболевания пациенту предлагается эндопротезирование. При этом необходимо учитывать, что частота неудовлетворительных исходов тотального эндопротезирования коленного сустава достигает 17-25%, а ревизионные вмешательства в течение первых 2-5 лет после первичного эндопротезирования необходимы в 60–80% случаев.

Крайне тревожные показатели заболеваемости остеоартритом и высокой частоты инвалидизации больных с ОА свидетельствуют о необходимости разработки современных способов предупреждения заболевания, своевременной диагностики и эффективных методов лечения. Особенно важной задачей современной медицины является проведение исследований, направленных на создание инновационных подходов в профилактике ОА, основанных на глубоком понимании этиопатогенеза заболевания. Необходимо отметить, что для проведения эффективной первичной профилактики важными являются методы прогноза, позволяющие формировать группы риска по ОА еще до возникновения патологии.

При разработке критериев для оценки предрасположенности к ОА необходимо учитывать, что вышеуказанное заболевание является мультифакторной патологией. К факторам риска заболевания суставов относят возраст, женский пол, повышенную массу тела, метаболические и гормональные нарушения, заболевания костной системы и др. Однозначно, существенную роль в этиопатогенезе отводят и генетическим факторам. По оценкам различных авторов генетическая составляющая этиопатогенеза остеоартрита колеблется в пределах 37-68%.

Выполненные нами молекулярно-генетические исследования позволили установить наличие ассоциации полиморфизма rs1544410 (BsmI) гена *VDR* с развитием ОА у женщин в постменопаузальный период. Роли другого полиморфизма вышеуказанного гена (rs10735810, FokI) в развитии остеоартрита выявлено не было.

Ген рецептора витамина D является одним из генов-кандидатов ОА. Ген детерминирует соответствующие рецепторы в клетках, которые опосредуют биологическую функцию



гормональной формы витамина D (1,25(OH)2D). В структуре гена *VDR* выявлен ряд однонуклеотидных полиморфизмов, в том числе и полиморфизм BsmI (rs1544410). Предполагается, что мутации гена *VDR* могут влиять на структурно-функциональные особенности и/или количественные характеристики рецептора. А нарушение функции рецептора, в свою очередь, может обуславливать недостаточность биологических эффектов витамина D на клетки мишени, к которым относятся также клетки костной и хрящевой ткани. Причем угнетение эффектов витамина может быть даже при достаточном уровне его поступления и адекватном его содержании в организме.

Полученные результаты согласуются с результатами других исследований. Так, в работе М. Mukhtar и соавт. (2019) было установлено, что полиморфизмы гена *VDR*, в том числе полиморфизм rs1544410 имеет связь с началом остеоартрита как на аллельном, так и на генотипном уровне ( $p < 0,01$ ). М. Singh и соавт. (2021) также при обследовании 279 пациентов подтвердили роль полиморфизма rs1544410 при остеоартрите коленного сустава. В недавно выполненном мета-анализе была подтверждена ассоциация полиморфизма rs1544410 с восприимчивостью к ОА позвоночника [8]. Однако эта ассоциация не была стабильной в различных этнических группах. Подтверждением этому являются результаты другого мета-анализа, в котором не было обнаружено значимой связи полиморфизма rs1544410 гена *VDR* с развитием ОА в азиатской популяции. Наряду с этим А.В. Тюрин и соавт. (2016) при обследовании российских женщин обнаружили, что для носителей аллеля G и генотипа GG локуса rs1544410 гена *VDR* существенно увеличивается риск развития полиостеоартрита.

Необходимо отметить, что на основании имеющихся к настоящему времени результатов исследований М.В. Стогов и Е.Н. Овчинников (2016) для диагностики и оценки прогноза развития ОА обоснованно уже сейчас рекомендуют использовать тесты на полиморфные варианты гена *VDR*. Полученные нами результаты также свидетельствуют о том, что тест на полиморфизм rs1544410 гена *VDR* может быть важным и многообещающим биомаркером развития ОА. Использование его совместно с другими показателями может позволить заблаговременно выявлять лиц с высокой предрасположенностью к заболеванию суставов и рекомендовать им соответствующие профилактические мероприятия.

## Заключение

При сравнительной оценке результатов молекулярно-генетического обследования 157 женщин постменопаузального возраста, имеющих ОА, и 326 условно здоровых женщин аналогичного возраста установлено неравномерное распределение среди них генотипов полиморфизма rs1544410 гена *VDR* ( $p = 0,008$ ). Частота регистрации генотипа GG полиморфизма rs1544410 значительно выше при ОА, чем среди здоровых женщин (OR=1,82; 95% CI: 1,24-2,68;  $p = 0,003$ ). Полиморфизм rs10735810 гена *VDR* не имеет ассоциацию с ОА ( $p > 0,05$ ).

Полученные результаты исследований свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований этиопатогенеза остеоартрита, комплексной оценки вклада различных факторов в предрасположенность к развитию заболевания суставов. Знание роли модифицируемых и немодифицируемых факторов остеоартрита, в том числе генетических, открывает перспективы для развития персонализированного подхода – математическому прогнозированию степени предрасположенности к заболеванию у конкретного индивидуума задолго до манифестации заболевания, что даст возможность заблаговременно активно использовать потенциально защитные средства и подходы, ведущие к предупреждению или замедлению дегенеративно-дистрофического поражения суставов.

## Литература (references)

1. Зборовская И.А., Мозговая Е.Э., Бедина С.А. и др. Остеоартроз – современный взгляд на лечение // Лекарственный вестник. – 2019. – №4. – С. 7-15. [Zborovskaja I.A., Mozgovaja E.E., Bedina S.A. i dr. *Lekarstvennyj vestnik*. Medicinal herald. – 2019. – N4. – P. 7-15. (in Russian)]
2. Новаков В.Б., Новакова О.Н., Чурносков М.И. Факторы риска и молекулярные основы этиопатогенеза остеоартроза коленного сустава (обзор литературы) // Гений ортопедии. – 2021. – №1. – С. 112-120. [Novakov V.B., Novakova O.N., Churnosov M.I. *Genij ortopedii*. Orthopedic Genius. – 2021. – N1. – P. 112-120. (in Russian)]

3. Стогов М.В., Овчинников Е.Н. Лабораторные тесты в доклинической диагностике остеоартроза. Аналитический обзор // Гений Ортопедии. – 2016. – №1. – С. 96-103. [Stogov M.V., Ovchinnikov E.N. *Genij Ortopedii*. Orthopedic Genius. – 2016. – N1. – P. 96-103. (in Russian)]
4. Тюрин А.В., Хусаинова Р.И., Хуснутдинова Н.Н. и др. Поиск ассоциаций полиморфных вариантов гена рецептора витамина D (VDR) с остеоартритом и дисплазией соединительной ткани // Медицинская генетика. – 2014. – №9. – С. 18-27. [Tjurin A.V., Husainova R.I., Husnutdinova N.N. i dr. *Medicinskaja genetika*. Medical genetics. – 2014. – N9. – P. 18-27. (in Russian)]
5. Тюрин А.В., Хусаинова Р.И., Шаповалова Д.А. и др. Комплексное клинико-генетическое исследование остеоартроза // Остеопороз и остеопатии. – 2016. – №2. – С. 103. [Tjurin A.V., Husainova R.I., Shapovalova D.A. i dr. *Osteoporoz i osteopatii*. Osteoporosis and osteopathy. – 2016. – N2. – P. 103. (in Russian)]
6. González-Huerta N.C., Borgonio-Cuadra V.M., Morales-Hernández E. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility for primary osteoarthritis of the knee in a Latin American population // *Advances in rheumatology*. – 2018. – V.58, N1. – P. 6.
7. Hassan M.H., Elsadek A.A.M., Mahmoud M.A. et al. Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Risk of Knee Osteoarthritis: Possible Correlations with TNF- $\alpha$ , Macrophage Migration Inhibitory Factor, and 25-Hydroxycholecalciferol Status // *Biochemical Genetics*. – 2022. – V.60, N2. – P. 611-628.
8. Li H.M., Liu Y., Zhang R.J. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and osteoarthritis: a meta-analysis // *Rheumatology (Oxford)*. – 2021. – V.60, N2. – P. 538-548.
9. Mukhtar M., Sheikh N., Suqaina S.K. et al. Vitamin D Receptor Gene Polymorphism: An Important Predictor of Arthritis Development // *BioMed Research International*. – 2019. – V.18. – P. 8326246.
10. Singh M., Valecha S., Khinda R. et al. Multifactorial Landscape Parses to Reveal a Predictive Model for Knee Osteoarthritis // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2021. – V.18, N11. – P. 5933.

### Информация об авторах

*Игнатенко Григорий Анатольевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтической и внутренней медицины ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России. E-mail: prop-vnutr-medicina@dnmu.ru

*Резниченко Наталья Анатольевна* – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Минобрнауки России. E-mail: professorreznichenko@mail.ru

*Федуличев Павел Николаевич* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Минобрнауки России. E-mail: p.fedulichev@gmail.com.

*Майлян Эдуард Аветнакович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России. E-mail: eduardmailyan095@gmail.com

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 02.02.2024

Принята к печати 15.03.2024

УДК 616.3

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2024.1.9 EDN: IZATMT

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ****© Цымбал А.С.<sup>1</sup>, Карнаушкина М.А.<sup>1</sup>, Аришева О.С.<sup>1</sup>, Кобалава Ж.Д.<sup>1</sup>, Мирилашвили Т.Ш.<sup>2</sup>, Гармаш И.В.<sup>1</sup>, Струтынская А.Д.<sup>1</sup>, Милена Виверос<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6<sup>2</sup>Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ, Россия, 129327, Москва, ул. Лесная, 15*Резюме*

**Цель.** Поиск новых подходов и формирование алгоритма диагностики вероятного ГПС у пациентов с циррозом печени на амбулаторном этапе и в неспециализированных многопрофильных больницах.

**Методика.** Проспективное исследование было проведено на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им В.С. Моисеева Российского университета дружбы с октября 2022 г. по май 2023 г. В исследование включен 91 пациент с циррозом печени. Всем пациентам проведено комплексное клиничко-инструментальное обследование. При наличии комбинации из трех признаков (ортодеоксии, платипноэ и альвеолярно-артериального градиента кислорода (AaO<sub>2</sub>) ≥15 мм рт.ст. (или ≥20 мм рт.ст., если возраст старше 64 лет и гипоксемии) устанавливался диагноз вероятный ГПС.

**Результаты.** Диагноз вероятный ГПС был установлен 19 пациентам (21%), по избранным критериям. Выявлено, что у пациентов с вероятным ГПС уровень Sat O<sub>2</sub> (p<0,001), фибриногена (p<0,01) был достоверно ниже, чем у пациентов без данного синдрома (p=0,014). Балл по Чайлд-Пью и MELD был выше у пациентов с вероятным ГПС (p<0,05). Всем пациентам проводился тест с 6-минутной ходьбой (Т6МХ). Он был положительным у 78,9% пациентов с вероятным ГПС, что достоверно выше, чем у пациентов без ГПС (4,2%).

**Заключение.** В ходе проведенного исследования продемонстрировано, что Т6МХ позволяет заподозрить вероятный ГПС без использования ЭХО-КГ с контрастом. Выявлены маркеры вероятного ГПС: Sat O<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, AaO<sub>2</sub>, баллы по шкале MELD, наличие невузов. Не выявлено различий в отношении смертности в стационаре у пациентов с вероятным ГПС и без него.

**Ключевые слова:** гепатопульмональный синдром, цирроз печени, ортодоксия, платипноэ, тест с 6-минутной ходьбой, шкала MELD

**CLINICAL AND FUNCTIONAL MARKERS OF HEPATOPULMONARY SYNDROME IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS****Tsymbol A.S.<sup>1</sup>, Karnaushkina M.A.<sup>1</sup>, Arisheva O.S.<sup>1</sup>, Kobalava Zh.D.<sup>1</sup>, Mirilashvili T.Sh.<sup>2</sup>, Garmash I.V.<sup>1</sup>, Strutynskaya A.D.<sup>1</sup>, Milena Viveros<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, 6, Miklukho-Maklaya St, 117198, Moscow, Russia<sup>2</sup>City Clinical Hospital named after A.K. Yeramishantsev, 15, Lesnaya St, 129327, Moscow, Russia*Abstract*

**Objective.** Hepatopulmonary syndrome (HPS) is a complication found in patients with chronic liver disease, the only treatment for which is liver transplantation. As one of the main diagnostic criteria for the diagnosis of HPS, data from an invasive, expensive study – echocardiography with intravenous contrast, which is available only in some clinical centers in Russia, are used. In this regard, it is necessary to search for simpler methods and markers for the diagnosis of this syndrome.

**Methods.** A prospective study was conducted at the Department of Internal Medicine with a Course of Cardiology and Functional Diagnostics of V.S. Moiseev Russian Friendship University from October 2022 to May 2023. The study included 91 patients with cirrhosis of the liver. All patients underwent a comprehensive clinical and instrumental examination. In the presence of a combination of three signs

(orthodoxia, platypnea and alveolar-arterial oxygen gradient (AaO<sub>2</sub>) ≥15 mmHg (or ≥20 mmHg if over 64 years of age and hypoxemia), a probable HPS diagnosis was established.

**Results.** The diagnosis of probable HPS was established in 19 patients (21%), according to the selected criteria. It was revealed that in patients with probable HPS, the level of Sat O<sub>2</sub> (p<0.001), fibrinogen (p<0.01) was significantly lower than in patients without this syndrome (p=0.014). The Child-Pugh and MELD scores were higher in patients with probable HPS (p<0.05). All patients underwent a 6-minute walking test (T6MX). It was positive in 78.9% of patients with probable HPS, which is significantly higher than in patients without GPS (4.2%).

**Conclusion.** In the course of the study, it was demonstrated that T6MX makes it possible to suspect a probable HPS without using echocardiography with contrast. Markers of probable HPS have been identified: Sat O<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, AaO<sub>2</sub>, MELD scores, the presence of nevi. There were no differences in hospital mortality in patients with and without probable GPS.

*Keywords:* hepatopulmonary syndrome, cirrhosis, orthodoxy, platypnea, six-minute walk test, MELD score

## Введение

Стремительное развитие гепатологии, в частности, ее хирургического аспекта, обуславливает необходимость более детального изучения коморбидных патологий, часто встречающихся у пациентов, которым показана трансплантация печени. Так, у пациентов с гепатопульмональным синдромом (ГПС), при котором возможно проведение трансплантации печени, большую важность приобретает изучение состояния сосудистой системы легких как значимого маркера неблагоприятного исхода заболевания. Основным клиническим проявлением данного заболевания является одышка. Ее генез у пациентов с циррозом печени может быть связан и с другими причинами, приводящими к развитию дыхательной недостаточности (ДН), например, анемией, асцитом, мышечной атрофией [1, 22].

ГПС включает триаду признаков: заболевание печени с наличием или отсутствием портальной гипертензии, снижение парциального давления кислорода артериальной крови и дилатация внутрилёгочных сосудов [22, 26]. По данным разных источников он встречается у 5-35% пациентов с терминальной стадией поражения печени. Обычно ГПС выявляется уже при наличии декомпенсированного цирроза, однако в литературе представлены данные о диагностировании ГПС при развитии острого гепатита, нецирротической портальной гипертензии [14, 18, 28].

Хотя патогенез ГПС до конца не изучен, установлена ведущая роль дилатации легочных артериол в его развитии. Это приводит к формированию шунтов в сосудистой системе легких, нарушению вентиляционно-перфузионных отношений, и как следствие, к снижению оксигенации крови [6]. Поэтому основным клиническим проявлением ГПС является одышка, усиливающаяся при переходе из горизонтального положения в вертикальное - платипноэ. Объективно диагностировать этот феномен можно при наличии снижения парциального давления кислорода крови более чем на 4 мм рт.ст. и/или его уменьшения более чем на 5% при вертикализации пациента (ортодеоксия) [5, 9].

Рядом исследователей установлена связь ГПС с функциональным статусом пациента (самообслуживание, слабость, утомляемость) и с эмоциональными аспектами качества его жизни (нервозность, депрессия, раздражительность) [12, 29]. Кроме того, ГПС ассоциирован с высоким риском прогрессирующего течения заболевания печени и летальным исходом у пациентов с циррозом печени. В связи с этим он должен быть выявлен как можно раньше, и пациент сразу включен в лист ожидания трансплантации печени. В настоящий момент это – единственный эффективный метод лечения декомпенсированного цирроза печени, ассоциированного с ГПС [8, 15].

Наиболее точным и информативным методом определения внутрилёгочных вазодилатаций как маркера ГПС является трансторакальная эхокардиография с внутривенным контрастированием - дорогостоящая инвазивная процедура, требующая специфического оснащения и не получившая широкого распространения в лечебных учреждениях Российской Федерации [3]. Это безусловно затрудняет своевременную постановку диагноза, поскольку у пациентов с легкой гипоксией ГПС может протекать практически без клинических проявлений.

Целью исследования явился поиск новых подходов и формирование алгоритма диагностики вероятного ГПС у пациентов с циррозом печени на амбулаторном этапе и в

неспециализированных многопрофильных больницах. На первом этапе исследования проводилась оценка клинических, лабораторно-инструментальных характеристик и госпитальная выживаемость пациентов с вероятным ГПС по сравнению с пациентами без него в группе больных с циррозом печени.

## Методика

Исследование проводилось на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им В.С. Моисеева РУДН на базе ГКБ им В.В. Виноградова с октября 2022 г. по май 2023 г. В исследование включались пациенты старше 18 лет, проходившие стационарное лечение по поводу ранее диагностированного цирроза печени различной этиологии. Не включались пациенты с хронической бронхолегочной патологией, сердечной недостаточностью, тромбоэмболией легочных артерий (в том числе по данным анамнеза), острой хирургической патологией на момент госпитализации, с диагностированными злокачественными новообразованиями, системными заболеваниями соединительной ткани. После подписания информированного согласия у всех пациентов был собран анамнез заболевания, проведено полное физикальное обследование, сделан клинический анализ крови, спирометрия с пробой с бронхолитиком, фиброэластометрия печени (для подтверждения цирроза), ЭХО КГ и проведен первичный скрининг пациентов.

После анализа полученных данных из исследования были исключены пациенты с обструктивными или смешанными типами нарушения вентиляционной способности легких, гемоглобином ниже 110 г/л, фракцией выброса (ФВ) менее 50% (по Симбсону), NTproBNP выше 400 пг/мл и показателем плотности печени менее 10 Кпа. По результатам первичного скрининга в исследование был включен 91 пациент. Особое внимание при осмотре пациента уделялось наличию телеангиоэктазии, расширения подкожных вен передней брюшной стенки, наличию асцита, объему жидкости в брюшной полости, весу пациента, объему талии (ОТ). Всем пациентам, прошедшим первичный скрининг, проводились биохимический анализ крови с оценкой функциональных показателей печени, почек, коагулограмма, ЭКГ, ЭХО-КГ с прицельной оценкой функции правого желудочка и размеров нижней полой вены (НПВ), ЭГДС. Для оценки диастолической функции левого и правого желудочков использовали митральные и трикуспидальные пульсовые волны для измерения пиковой скорости раннего наполнения (Е, см/с), пиковой скорости позднего наполнения предсердий (А, см/с), отношения Е/А. При поступлении и выписке проводилась спирометрия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП), исследование газов артериальной крови (PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>), тест с 6-минутной ходьбой (Т6МХ). Гипоксемией считался показатель PaO<sub>2</sub> менее 80 мм рт.ст. и/или снижение сатурации кислорода крови (Sat O<sub>2</sub>) ниже 95% в положении сидя. Пульсоксиметрия также проводилась в положениях лёжа и стоя. Т6МХ считался положительным, если после его окончания отмечалось снижение сатурации более чем на 3% или ниже 94%, при досрочном окончании теста, а также, если пациент проходил менее 550 метров за 6 минут. Тяжесть течения заболевания печени оценивалось с помощью шкал Чайлд-Пью и MELD.

Вероятным считался ГПС при наличии у пациента всех трех признаков: ортодеоксии, платипноэ и альвеолярно-артериального градиента кислорода (AaO<sub>2</sub>)  $\geq 15$  мм рт.ст. (или  $\geq 20$  мм рт.ст., если возраст старше 64 лет и гипоксемии).

Для анализа данных пользовалась статистическая программа Statistica 10. Количественные данные представлены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение, а также медиана и верхний и нижний квартиль (Mediana (Q25;Q75)). В основном, наши данные имеют ненормальное распределение, мы использовали U-критерий Манна-Уитни для описания наших групп. С целью определения вклада каждого из клинико-инструментальных показателей в разделение пациентов с циррозом печени с наличием и отсутствием вероятного ГПС проведен линейный дискриминантный анализ. Качественные данные были обобщены в виде процентных соотношений и частот. Пациентов с ГПС и без него сравнивали с использованием критерия Хи-квадрат. Также был проведен корреляционный анализ наличия ГПС и клинико-лабораторно-инструментальных признаков. Значение  $p < 0,05$  признавалось значимым для всех анализов. Исследование было одобрено Комитетом по Этике Медицинского института РУДН.

## Результаты исследования

В исследование включен 91 пациент с циррозом печени. Соотношение мужчин и женщин составило – 62/29, средний возраст выборки – 49,97 $\pm$ 10,72 лет. Средний койко/день – 18 $\pm$ 8. Этиологией цирроза печени у 26 (28,6%) пациентов являлся вирусный гепатит В или С, у 2

(2,2%) – первичный билиарный цирроз, у 5 (5,5%) – неуточненный цирроз печени, у 75 (82,4%) – злоупотребление алкоголем. 20% пациентов имели смешанную этиологию заболевания. Асцит был выявлен у 70 (76,9%) пациентов. Тяжесть заболевания распределилась следующим образом: 3 (3%) пациента относились к классу А по Чайлд Пью, 32 (35%) – к классу В, 56 (62%) – классу С. По шкале MELD только 27 (30%) пациентов имели менее 15 баллов, у остальных – 64 (70%) отмечалось более высокое значение (более 15 баллов). Медиана веса при поступлении составила 80 [70,0; 92,2] кг, при выписке – 75 [66,0; 87,0] кг. Наличие портокавальных анастомозов было выявлено у 37 (47%) пациентов. Телеангиоэктазии – у 39 (42,9%) пациентов. Расширение подкожных вен передней брюшной стенки по типу «головы медузы» – у 31 (34,1%) пациента. Варикозное расширение вен пищевода – у 55 (60%) пациентов, при этом преобладала 1 степень выраженности (27 (29,7%) пациента). Признаки платипноэ были выявлены у 20 (22%) пациентов, ортодоксии у 19 (21%) пациентов. На основании данных, полученных при проведении обследования 19 пациентам (21%), по избранным критериям был установлен вероятный диагноз ГПС.

Среди наиболее распространенных сопутствующих заболеваний у больных с циррозом печени зарегистрированы: анемия (69,2%), гипертоническая болезнь (36,3%), сахарный диабет 2 типа (17,7%), хронический панкреатит (14,3%), язвенная болезнь желудка (12,1%), ИБС (8,8%). В табл. 1 представлена клиничко-функциональная характеристика пациентов с циррозом печени.

Таблица 1. Характеристика клиничко-функциональных параметров пациентов с циррозом печени

Параметр	Пациенты с циррозом печени (n=91)
SatO <sub>2</sub> , % лежа/стоя*	98 (96; 98)/ 97 (96; 98)
Наличие асцита, n (%)	70 (76,9)
ФЖЕЛ, % от должного *	85 (75; 102)
ОФВ1, % от должного *	88 (74; 102)
Т6МХ, м *	278 (220; 330)
СДЛА, мм.рт.ст*	30 (22; 40)
НПВ, см*	1,8 (1,6; 2,4)
ТАРСЕ, мм*	24 (18; 27)
Гемоглобин, г/л*	106,0(82; 126)
Лейкоциты, 10×9/л*	7,89 (5,64; 12,14)
Тромбоциты, 10×9/л*	149 (75,5; 230)
Билирубин общий, мкмоль/л*	72,77 (24,96; 179,27)
Гамма-ГТ, ЕД/л*	191,33 (82; 542)
АЛТ/АСТ, ЕД/л*	33,9 (21,8; 54,95)/ 92,7 (57,27; 161,47)
Альбумин, г/л*	27,7 (24,7; 31,63)
Фибриноген, г/л *	3,28 (2,27; 4,16)

Примечание: n-количество пациентов, % – процент пациентов в группе, \* – данные представлены в виде *Mediana* (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>)

В табл. 2 представлена сравнительная характеристика двух групп пациентов с вероятным ГПС и без него.

При сравнительном анализе клиничко-функциональных показателей пациентов с наличием и отсутствием вероятного ГПС достоверных различий по возрасту, полу, количеству дней пребывания в стационаре, наличию асцита, смертности, данным клинического анализа крови (гемоглобин, эритроциты, тромбоциты), биохимического исследования крови (альбумин, билирубин, МНО), спирометрии в стационаре выявлено не было. Установлено, что у пациентов с вероятным ГПС уровень Sat O<sub>2</sub> (p<0,001), фибриногена (p<0,01) был достоверно ниже, чем у пациентов без данного синдрома (p=0,014). Балл по Чайлд-Пью и MELD был выше у пациентов с вероятным ГПС (p=0,03/0,01). Следует отметить, что только у одного пациента (5%) с вероятным ГПС выявлено менее 20 баллов по шкале MELD (средний риск краткосрочного летального исхода), у остальных пациентов риск был значительно выше.

При проведении Т6МХ оценивались SpO<sub>2</sub> до и после проведения теста, ЧСС, расстояние, пройденное за 6 минут и досрочное окончание теста. Среди пациентов с вероятным ГПС положительный Т6МХ зарегистрирован у 15 (78,9%), что достоверно выше, чем у пациентов без ГПС – у 3 (4,2%) (p <0,001) (рис. 1).

Таблица 2. Сравнительная характеристика клинико-функциональных параметров пациентов с наличием и отсутствием ГПС

Параметр	Пациенты с вероятным ГПС (n=19)	Пациенты без ГПС (n=72)	p
Койко-день	19,2±12,4	17,8±12,9	0,43
Шкалы Чайлд-Пью/MELD, баллы	12,4±3,2/24,36±4,84	10,4±2,4/19,32±3,56	0,03/ 0,01
Расширение вен передней брюшной стенки, n (%)	9 (47,4)	22 (30,6)	0,78
Наличие невузов, n (%)	10 (52,6)	29 (40,3)	0,44
Расширение вен пищевода, n (%)	12 (63,5)	41 (56,9)	0,18
Наличие асцита, n (%)	16 (84,2)	54 (75)	0,39
Вес при поступлении, / Вес при выписке, кг *	76 (69;86)/69 (63;86)	80 (71;94)/75,5 (66;87)	0,07
ОТ при поступлении, /ОТ при выписке, см *	92 (82;102)/85 (75;91)	88 (84;102)/85 (80;90)	0,08
Смерть в стационаре, n (%)	5 (26,3)	3 (4,2)	0,06
Гемоглобин, г/л*	102 (53; 126)	108 (83,75; 126,00)	0,18
Тромбоциты, 10×9/л*	107 (64,0; 265,0)	158 (77,8; 219,3)	0,77
Фибриноген, г/л*	2,57(2,10; 3,02)	3,52 (2,35 4,25)	0,01
Альбумин, г/л*	27,2 (24,6;30,4)	28,3 (24,7; 32,2)	0,75
Билирубин, мкмоль/л*	54,9 (27,0; 273,0)	73,2 (24,8; 177,4)	0,87
МНО, ЕД*	1,67 (1,36; 2,31)	1,57 (1,33; 1,84)	0,15
ЖЕЛ, % от должного*	93 (72; 96)	77 (69; 92,5)	0,48
ФЖЕЛ, % от должного*	88 (76; 104)	80 (73; 91,5)	0,78
ОФВ1 % от должного*	89 (72; 102)	82 (74; 90)	0,9
SpO <sub>2</sub> до Т6МХ, %*	95 (92,75; 96,25)	97 (96; 98)	<0,001
SpO <sub>2</sub> после Т6МХ, % *	92 (90; 95,25)	96,5 (96;97)	<0,001
Положительный Т6МХ, n (%)	15 (78,9)	3 (4,2)	<0,001
Расстояние, пройденное за 6 минут, м*	260 (225;341)	280 (207;335)	0,52
Платиноэ при поступлении/выписке, n (%)	12(63,2)/8(42,1)	2(2,8)/0(0)	<0,001
Ортодексия при поступлении/выписке, n (%)	13(68,4)/7(36,8)	0(0)/3(4,2)	<0,001

Примечание: n – количество пациентов, % – процент пациентов в группе, \* – данные представлены в виде *Mediana (Q25;Q75)*

Всем пациентам была проведена трансторакальная эхокардиография с оценкой размеров камер сердца, систолической и диастолической функции правого и левого желудочка, СДЛА, размера НПВ (табл. 3).

Проведена сравнительная оценка отдельных показателей в динамике у изучаемых групп пациентов за время госпитализации. Возможность такого сравнительного анализа была возможна, поскольку между группами отсутствовало достоверное различие в длительности пребывания пациентов в стационаре. Полученные данные позволяют говорить о наличии значимо большего уменьшения объема талии в течение госпитализации у пациентов с вероятным ГПС ( $\delta$  (ГПС) = 7 см;  $\delta$  (без ГПС) = 3 см).

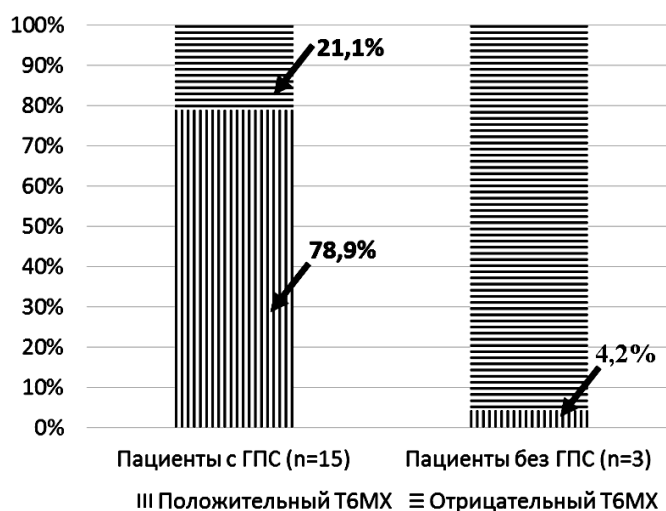


Рис. 1. Тест с 6МХ у пациентов с циррозом печени

Таблица 3. Сравнительная характеристика данных, полученных при проведении трансторакальной эхокардиографии групп пациентов с наличием и отсутствием ГПС

Параметр	Пациенты с вероятным ГПС (n=19)	Пациенты без ГПС (n=72)	p
КДР, см*	4,7 (4,1;5,2)	4,5 (4,1; 5,1)	0,6
КСР, см*	3,1 (2,3; 3,7)	3 (2,4; 3,4)	0,93
ФВ ЛЖ, %*	56 (52; 63)	60 (58; 65)	0,42
ПЖ ср, см*	2,6 (2,4;3,225)	2,7 (2,4; 2,9)	0,75
Е, см/с*	66,5 (51,25; 85,5)	82 (66; 91)	0,08
Е/А*	0,9 (0,8; 1,275)	1,2 (0,9; 1,38)	0,13
Е/е'*	6,4 (5,09; 8,1)	7,4 (6; 8,6)	0,3
ТАРСЕ, мм*	25,5 (20,75;29,25)	24 (19,75; 27)	0,79
ПЖ s', см/с*	18 (13,2; 20,25)	17 (15; 19,5)	0,69
TR Vmax, м/с*	2,5 (2; 2,9)	2,15 (1,7; 2,5)	0,09
СДЛА, мм.рт.ст*	30 (26;43)	27 (20; 33)	0,11
ПЖАС (ТАРСЕ/СДЛА) *	0,8 (0,55; 1,05)	0,85 (0,6; 1,125)	0,52
НПВ, см*	2,1 (1,775; 2,67)	1,6 (1,47; 2,02)	0,001

Примечание: n – количество пациентов, \* – данные представлены в виде *Mediana* (Q25;Q75)

При проведении сравнительного анализа получено статистически значимое различие только по размеру НПВ ( $p=0,001$ ). Также была выявлена тенденция к увеличению пройденного расстояния при Т6МХ. При поступлении у пациентов с вероятным ГПС – 260 (225;341) метров, при выписке 280 (240;350) метров. У пациентов без ГПС при поступлении – 280 (207;335), при выписке 310 (270;350). Достоверных различий по увеличению пройденного расстояния между группами не выявлено ( $p=0,44$ ). В то время, как были получены достоверные различия в уменьшении количества пациентов с положительным Т6МХ (ГПС ( $\delta$  (ГПС)= 2 пациента;  $\delta$  (без ГПС) = 17 пациентов,  $p=0,009$ ).

С целью определения вклада каждого из клинично-инструментальных показателей в разделение пациентов с циррозом печени с наличием и отсутствием вероятного ГПС проведен линейный дискриминантный анализ для показателей 6МХ (пройденное расстояние,  $\delta$  пройденного расстояния), SatO<sub>2</sub> (при поступлении и при выписке в положении сидя), РаО<sub>2</sub> (при поступлении), баллы по шкале MELD, наличие невузов. Только после введения всех 7 параметров разделение групп было классифицируемо как статистически значимое. При этом только после включения данных Т6МХ ( $\delta$  пройденного расстояния) в качестве дискриминирующего фактора 75% исходно сгруппированных по наличию/отсутствию вероятного ГПС пациентов были классифицированы правильно ( $p=0,008$ ).



## Обсуждение результатов исследования

Согласно данным проведенного исследования, вероятный ГПС был выявлен у 19 пациентов с циррозом печени, что составило 21% от общего количества госпитализированных по поводу этого заболевания. Данный синдром выявлялся только у пациентов с субкомпенсированным или декомпенсированным циррозом печени. Полученные результаты коррелируются с опубликованными данными, в которых ГПС, подтвержденный результатами ЭХО КГ с контрастированием, выявлен у 10-32% пациентов с декомпенсированным циррозом печени [7, 10, 14, 18, 19, 28]. Таким образом, предложенные нами модифицированные критерии ГПС, в частности, использования для постановки диагноза клинических маркеров (ортодоксии, платипноэ и уровней  $PaO_2$  и  $AaO_2$ ), обладают диагностической ценностью, сопоставимой с результатами мировых исследований. Это позволяет нам использовать их на последующих этапах исследования, комбинируя их с альтернативами ЭХО КГ с контрастированием: перфузионной сцинтиграфии легких с меченым технецием макроагрегированным альбумином и исследованием диффузионной способности легких. Стоит отметить, что перфузионная сцинтиграфия легких с меченым технецием макроагрегированным альбумином менее стандартизированный метод выявления внутрилегочной вазодилатации, чем ЭХО КГ с контрастированием [10]. В связи с этим дополнительно будет проводиться доплер-ЭХОКГ без контрастирования с целью исключения значимых патологий сердца, в частности, внутрисердечного шунтирования, и выявления легочной гипертензии.

В нашем исследовании установлено, что тяжесть цирроза печени и риск кратковременного летального исхода (по шкалам Чайлд-Пью и MELD), были значимо выше у пациентов с вероятным ГПС, чем без него. В литературе имеются противоречивые данные относительно корреляции наличия ГПС, тяжестью и прогнозом течения заболевания печени. Так, в ряде работ подобная связь не выявлена [3, 13, 23]. Однако, в исследовании, проведенном в 2008 г. Ferreira et al., авторы продемонстрировали четкую связь тяжести цирроза печени, оцененную по шкале Чайлд-Пью, с наличием ГПС [14]. Аналогичные результаты получены Raevens S et al в 2022 г. и рядом других исследователей. Полученные ими данные подтвердили взаимосвязь между наличием ГПС и показателями шкал Чайлд-Пью и MELD, а также связь тяжести цирроза печени и степени ГПС [4, 10, 20, 21]. Однако, Raevens S et al отмечают, что ГПС может развиваться и у пациентов с низким баллом по шкале Чайлд-Пью или MELD, но вероятность его формирования нарастает по мере увеличения тяжести заболевания печени [11]. В нашем исследовании только у одного пациента с ГПС балл по шкале MELD составил менее 20 баллов. Баллы ниже 9 по шкале Чайлд-Пью были зарегистрированы у 8 пациентов. Мы также не выявили различий в отношении смертности в стационаре у пациентов с вероятным ГПС и без него. Данным исследований по этому вопросу носят противоречивый характер [14, 24]. Для оценки и трактовки полученных нами результатов требуется динамическое наблюдение за этой категорией пациентов с определением отсроченных прогнозов.

Пациенты с вероятным ГПС в представленном исследовании продемонстрировали более частое наличие сосудистых звездочек, однако, эти данные были статистически не значимы ( $p=0,44$ ). В ранее опубликованных исследованиях отмечалось, что у пациентов с телеангиоэктазиями наблюдаются более выраженные нарушения газообмена и более интенсивная внутрилегочная вазодилатация [16, 21]. Некоторые авторы предполагают, что сосудистые невусы могут являться кожными маркерами расширения внутрилегочных сосудов [17]. Нам удалось подтвердить эти данные только после проведения линейного дискриминантного анализа, когда после введения в модель параметра невусы в качестве дискриминирующего фактора достоверность модели повышалась. Пациенты с вероятным ГПС и телеангиоэктазиями имели более низкую  $SatO_2$  в покое 94,2(91,52; 95,23)% то время как у пациентов с вероятным ГПС без телеангиоэктазий  $SatO_2$  в покое была 96,1 (94,12;97,3)%. В группе пациентов без ГПС значимых различий не получено.

В ходе проведенного исследования мы выявили еще один высоко специфичный для оценки тяжести заболевания и наличия ГПС тест оценки функционального состояния пациента с циррозом печени тест – Т6МХ. Согласно полученным нами данным Т6МХ был положительным у 78,9% пациентов с вероятным ГПС, что достоверно выше, чем у пациентов без ГПС (4,2%). Полученные данные можно объяснить тем, что в группе с вероятным ГПС пациенты имели более тяжелое течение заболевания и более низкую  $SatO_2$ . Также у них был более низкий прирост данных показателей в ходе проводимого в стационаре лечения. Аналогичные данные были получены в исследовании, опубликованном Singhai et al. в 2022 г., по результатам которого Т6МХ обладал высокой чувствительностью и специфичностью для тяжести цирроза печени и высокому риску летального исхода в группе пациентов с ГПС [25].

Многие ученые выделяют еще один критерий, повышающий вероятность развития ГПС у пациентов с циррозом печени: изменение вентиляционной и диффузионной способности легких.

Так, по данным опубликованных исследований, у пациентов с заболеваниями печени и ГПС часто регистрируется снижение ОФВ1 и ФЖЕЛ с сохраненным соотношением ОФВ1/ФЖЕЛ [27]. Мы не получили достоверных различий при проведении спирометрии по данным показателям между изучаемыми группами. По полученным нами данным ОФВ1 и ФЖЕЛ были даже несколько ниже у пациентов без ГПС. Эти изменения могли быть связаны со слабостью скелетной мускулатуры, которая часто наблюдается у таких больных. Ответ на этот вопрос, вероятно, удастся получить на втором этапе исследования, когда все пациентам будет проводиться бодиплетизмография и исследование диффузионной способности легких.

## Выводы

1. Учитывая ограниченную возможность проведения ЭХО КГ с контрастированием во многих стационарах России, необходим поиск новых, более простых и доступных скрининговых методов диагностики ГПС – одного из значимых маркеров прогноза течения цирроза печени и проведения ее трансплантации.
2. Полученные нами данные позволяют заподозрить ГПС у пациентов с циррозом печени без применения дорогостоящего ЭХО КГ с контрастированием, возможно использование T6MX, SatO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, баллы по шкале MELD, наличие невузов и AaO<sub>2</sub> в качестве маркеров ГПС.
3. Необходимы дальнейшие исследования в этой области. В качестве следующего шага мы планируем проведение данной группе пациентов перфузионной сцинтиграфии легких, КТ-ангиографии, бодиплетизмографии, исследование диффузионной способности легких, КТ ОГК с внутривенным контрастированием, как альтернативных способов выявления ГПС.

## Литература (references)

1. Гарбузенко Д.В. Патогенез портальной гипертензии при циррозе печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т.12, №5. – С 23-29. [Garbuzenko D.V. Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2002. – Т.12, N5. – P. 23-29. (in Russian)]
2. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита. Практическое руководство. 2-е изд. (пер. с нем). – М.: ГЕОТАР-МЕД, 2004. – 574-576 с. [Majer K.-P. Gepatit i posledstvija gepatita. Prakticheskoe rukovodstvo. 2-e izd. (per. s nem.). Hepatitis and the consequences of hepatitis. Practical guide. 2nd ed. – Moscow: GEOTAR-MED, 2004. – 574-576 p. (in Russian)]
3. Abrams G.A., Binder H.J., Fallon M.B. et al. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome // Gastroenterology. – 1995. – V.109. – P. 1283-1288.
4. Abrams G.A., Dubovsky E.V., Fallon M.B. et al. Use of macroaggregated albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: a new approach // Gastroenterology. – 1998. – V.114. – P. 305-310.
5. Akimoto T., Katsuta Y., Zhang X.J. et al. Intrapulmonary vascular dilatation and nitric oxide in hypoxemic rats with chronic bile duct ligation // Journal of Hepatology. – 2003. – V.39, N5. – P. 724-730.
6. Angus P.W., Grace J.A. Hepatopulmonary syndrome: update on recent advances in pathophysiology, investigation, and treatment // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2013. – V.28. – P. 13-19.
7. Araújo W.M., França A.V., Lima B.L. et al. Frequency, clinical characteristics, and respiratory parameters of hepatopulmonary syndrome // Mayo Clin Proceedings. – 2004. – V.79. – P. 42-48.
8. Arcanjo A.B., Deberaldini M., Melo E. et al. Hepatopulmonary syndrome: morbidity and survival after liver transplantation // Transplant Proceedings. – 2008. – V.40, N10. – P. 3512-3516.
9. Barberà J.A., Gómez F.P., Martínez-Pallí G. et al. Gas exchange mechanism of orthodeoxia in hepatopulmonary syndrome // Hepatology. – 2004. – V.40, N3. – P. 660-666.
10. Beaussier M., Burri H., Giostra E. et al. Hepatopulmonary syndrome increases the postoperative mortality rate following liver transplantation: a prospective study in 90 patients // American Journal of Transplantation. – 2006. – V.6. – P. 1430-1437.
11. Boret M., Fallon M.B., Raevens S. Hepatopulmonary syndrome // Journal of Hepatology Reports. – 2022. – V.4, N9. – P. 100527.
12. Brown R.S., Fallon M.B., Krowka M.J. et al. Pulmonary Vascular Complications of Liver Disease Study Group. Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates // Gastroenterology. – 2008. – V.135, N4. – P. 1168-1175.

13. Burnett O.L., Krowka M.J., Porayko M.K. et al. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO<sub>2</sub> response to 100% oxygen, and brain uptake after (99m)Tc MAA lung scanning // *Chest*. – 2000. – V.118. – P. 615-624.
14. Camara E.J., Ferreira P.P., Paula R.L. et al. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in patients with decompensated chronic liver disease and its impact on short-term survival // *Arquivos de Gastroenterologia*. – 2008. – V.45, N1. – P. 34-37.
15. Cartin-Ceba R., Iyer V.N., Swanson K.L. et al. Hepatopulmonary syndrome: favorable outcomes in the MELD exception era // *Hepatology*. – 2013. – V.57, N6. – P. 2427-2435.
16. Colle I., Geerts A., Raevens S. et al. Why pulse oximetry is inaccurate in liver cirrhosis: ancient knowledge // *Hepatology*. – 2019. – V.69. – P. 462-463.
17. Colman R., Coulon S., Raevens S. et al. Role of angiogenic factors/cell adhesion markers in serum of cirrhotic patients with hepatopulmonary syndrome // *Liver International*. – 2015. – V.35, N5. – P. 1499-1507.
18. Fan D., Lv Y. Hepatopulmonary Syndrome // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2015. – V.60, N7. – P. 1914-1923.
19. Fuhrmann V., Madl C., Muller C. et al. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis // *Gastroenterology*. – 2003. – V.125. – P. 1042-1052.
20. Geerts A., Hoorens A., Lefere S. et al. Placental growth factor inhibition targets pulmonary angiogenesis and represents a novel therapy for hepatopulmonary syndrome in mice // *Hepatology*. – 2017. – V.68, N2. – P. 634-651.
21. Goldberg D.S., Fallon M.B., Forde K.A. et al. Pulse oximetry is insensitive for detection of hepatopulmonary syndrome in patients evaluated for liver transplantation // *Hepatology*. – 2019. – V.69. – P. 270-281.
22. Hervé P., Krowka M.J., Rodríguez-Roisin R. et al. Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD) // *European Respiratory Journal*. – 2004. – V.24, N5. – P. 861-880.
23. Hoeper M.M., Krowka M.J., Strassburg C.P. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome // *Lancet*. – 2004. – V.363. – P. 1461-1468.
24. Hunsicker L.G., Katz D.A., Sulieman B.M. et al. OPTN policy regarding prioritization of patients with hepatopulmonary syndrome: does it provide equitable organ allocation // *American Journal of Transplantation*. – 2008. – V.8. – P. 954-964.
25. Jain P., Mallik M., Singhai A. Unmasking Hypoxia in Cirrhosis Patients: Six-Minute Walk Test as a Screening Tool for Hepatopulmonary Syndrome // *Advanced Biomedical Research*. – 2022. – V.11. – P. 50.
26. Krowka M.J., Rodríguez-Roisin R. Hepatopulmonary syndrome – a liver-induced lung vascular disorder // *The New England Journal of Medicine*. – 2008. – V.358, N22. – P. 2378-2387.
27. Martinez G.P., Rimola A., Visa J. et al. Hepatopulmonary syndrome in candidates for liver transplantation // *Journal of Hepatology*. – 2001. – V.34. – P. 651-657.
28. Stănescu C.M., Voiosu A., Voiosu T. et al. Novel predictors of intrapulmonary vascular dilatations in cirrhosis: extending the role of pulse oximetry and echocardiography // *Acta Gastro-Enterologica Belgica*. – 2013. – V.76, N2. – P. 241-245.
29. Wang G.S., Yi H.M., Yi S.H. et al. Prospective evaluation of postoperative outcome after liver transplantation in hepatopulmonary syndrome patients // *Chines Medical Journal (Engl)*. – 2009. – V.122, N21. – P. 2598-2602.

### Информация об авторах

*Цымбал Анастасия Станиславовна* – аспирант, лаборант-исследователь кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В. С. Моисеева, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН). E-mail a\_tsymbal@internet.ru

*Карнаушкина Мария Александровна* – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В. С. Моисеева, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН). E-mail kar3745@yandex.ru

*Аришева Ольга Сергеевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В. С. Моисеева, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН). E-mail olga.arisheva@yandex.ru

*Кобалава Жанна Давидовна* – доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В. С. Моисеева, Федеральное

государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН). E-mail: zkobalava@mail.ru

*Мирилашвили Темури Шотаевич* – кандидат медицинских наук, сотрудник ФПКМР «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения г. Москвы». E-mail: Mirilashvili@bk.ru

*Гармаш Ирина Владимировна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В. С. Моисеева, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН). E-mail: igarmash@bk.ru

*Струтынская Анастасия Дмитриевна* – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории Научного центра интегративной и трансляционной медицины МИ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН). E-mail: strutynskaya@yandex.ru

*Виверос Милена* – врач-терапевт, научный сотрудник кафедры Госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН). E-mail: veveros-m@rudn.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 19.01.2024

Принята к печати 15.03.2024

УДК 616-06

3.1.20 Кардиология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.1.10 EDN: KDGDRB

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИНФАРКТА МИОКАРДА У ЖЕНЩИНЫ ДО 50 ЛЕТ  
НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА****© Аршавская А.С., Агибалов Д.А., Базина И.Б., Козырев О.А., Молоткова С.А.,  
Шилина А.А.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, ул. Крупской, 28**Резюме*

**Цель.** Представить историю болезни пациентки с инфарктом миокарда, развившегося на фоне неконтролируемого сахарного диабета 2 типа (СД 2) в сочетании с хронической болезнью почек (ХБП), артериальной гипертензией (АГ) и перенесенным COVID-19.

**Методика.** В статье подробно проанализированы анамнез и причины развития инфаркта миокарда у женщины до 50 лет с летальным исходом на фоне неконтролируемого сахарного диабета (СД). Проведен анализ материалов карты стационарного больного, результатов клинических, лабораторных, инструментальных методов обследования. Проанализирована отечественная и зарубежная литература по проблеме течения ишемической болезни сердца с СД и АГ.

**Результаты.** Нами представлен случай течения не диагностированного сахарного диабета, который совместно с другими факторами риска привел к развитию инфаркта миокарда с последующим рецидивом и летальному исходу.

Одним из важнейших факторов риска тяжелого течения заболевания следует считать не контролируемый сахарный диабет в сочетании с хронической болезнью почек, артериальной гипертензией и перенесенным COVID-19. Такие пациенты представляют собой группу больных с очень высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сердечно-сосудистой смертности. Пациентам требуется не только ранняя диагностика данных заболеваний, но и своевременное выявление факторов риска развития и прогрессирования ИБС для адекватной коррекции в целях снижения сердечно-сосудистого риска.

**Заключение.** Представленный нами клинический случай демонстрирует важность своевременной диагностики и лечения СД, АГ и ХБП которые без адекватной терапии характеризуется неблагоприятным прогнозом для пациента. В данном клиническом случае пациентка не принимала лечения от сахарного диабета ни до госпитализации, ни после. В результате сочетания данного заболевания с другими факторами риска возник инфаркт миокарда с последующим рецидивом и летальным исходом.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, тромбоз, сахарный диабет, артериальная гипертензия

**CLINICAL CASE OF MYOCARDIAL INFARCTION IN A WOMAN UNDER 50 YEARS OLD  
WITH DIABETES MELLITUS****Arshavskaya A.S., Agibalov D.A., Bazina I.B., Kozyrev O.A., Molotkova S.A., Shilina A.A.***Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia**Abstract*

**Objective.** To present the case history of a patient with myocardial infarction developed against a background of uncontrolled type 2 diabetes mellitus (T2DM) combined with chronic kidney disease (CKD), arterial hypertension (AH) and a COVID-19 survivor.

**Methods.** The article analyzes in detail the history and causes of myocardial infarction in a woman under 50 years old with fatal outcome against the background of uncontrolled diabetes mellitus (DM). The materials of the inpatient card, results of clinical, laboratory and instrumental methods of examination were analyzed. The domestic and foreign literature on the problem of the course of coronary heart disease with DM and AH was analyzed.

**Results.** We presented a case of undiagnosed diabetes mellitus, which together with other risk factors led to the development of myocardial infarction with subsequent recurrence and fatal outcome.

Uncontrolled diabetes mellitus combined with chronic kidney disease, arterial hypertension and COVID-19 should be considered one of the most important risk factors for a severe course of the disease. Such patients represent a group of patients at a very high risk of cardiovascular disease (CVD) and cardiovascular mortality. Patients require not only early diagnosis of these diseases, but also timely identification of risk factors for the development and progression of CHD for adequate correction in order to reduce cardiovascular risk.

**Conclusion.** The presented case demonstrates the importance of timely diagnosis and treatment of diabetes mellitus, AH and CKD, which without adequate therapy is characterized by an unfavorable prognosis for the patient. In this clinical case, the patient was not treated for diabetes mellitus either before or after hospitalization. The combination of this disease with other risk factors resulted in myocardial infarction with subsequent recurrence and death.

*Keywords:* myocardial infarction, thrombosis, diabetes mellitus, arterial hypertension

## Введение

Смертность от заболеваний сердечно-сосудистой (ССЗ) системы лидирует как в России, так и во всем мире. Наибольший вклад в смертность вносит инфаркт миокарда (ИМ). У женщин ИМ имеет свои особенности и более неблагоприятный прогноз, чем у мужчин [10]. В настоящее время значительно чаще ИМ стал поражать пациенток молодого возраста, в том числе с сохраненной менструальной функцией. Информация об особенностях факторов риска (ФР) ИМ у данной категории пациенток активно изучается и анализируется, что представляет несомненный научный интерес [5]. При сравнении пациенток, находящихся в пре- и постменопаузе и страдающих ИБС, было показано, что женщины в пременопаузе чаще имели отягощенную по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) наследственность, а в постменопаузе чаще страдали АГ, СД, гиперлипидемией и имели более худший прогноз [4]. В литературе приводятся данные, подтверждающие, что у пациентов, с гипергликемией (уровень глюкозы  $\geq 7,8$  ммоль/л без СД в анамнезе) во время госпитализации при ИМ чаще развивались следующие осложнения: застойная левожелудочковая недостаточность, кардиогенный шок, нарушения ритма; также у них была выше госпитальная летальность. При этом, впоследствии у 69,2% этих пациентов был диагностирован преддиабет или СД [9].

Цель исследования – проанализировать историю болезни пациентки с инфарктом миокарда, развившегося на фоне неконтролируемого сахарного диабета 2 типа.

## Методика

В статье подробно проанализированы анамнез и причины развития инфаркта миокарда у женщины до 50 лет с летальным исходом на фоне неконтролируемого СД. Проведен анализ материалов карты стационарного больного, результатов клинических, лабораторных, инструментальных методов обследования. Проанализирована отечественная и зарубежная литература по проблеме течения ишемической болезни сердца с СД и АГ.

## Описание клинического случая

Пациентка А. 49 лет, поступила в кардиологическое отделение Смоленской областной клинической больницы с жалобами на жгучую боль за грудиной с иррадиацией в лопатку, выраженную потливость и слабость. Длительное время страдает АГ, постоянно антигипертензивных препаратов не получала. В течение многих лет выявлялся высокий уровень глюкозы в крови (до 10 ммоль/л), перебои в работе сердца, однако, пациентка за медицинской помощью не обращалась. 01.04.2022 при амбулаторном обращении и обследовании был впервые выявлен сахарный диабет II типа. С 07.04.22 по 15.04.22 пациентка находилась на лечении в кардиологическом отделении с диагнозом: основное заболевание: ИБС: Q-образующий инфаркт миокарда передне-боковой стенки левого желудочка, острая стадия. Состояние после экстренного чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ): транслюминальная баллонная ангиопластика (ТЛБАП), стентирование передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) левой коронарной артерии (ЛКА) (07.04.2022). Новая коронавирусная инфекция, антиген идентифицирован, положительный от 15.04.22. Фоновое заболевание: АГ 3 ст. риск 4. Дислипидемия. Сахарный диабет 2 тип,

субкомпенсация. Осложнения заболевания: недостаточность кровообращения (НК) 2 А, функциональный класс (ФК) 2. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Сопутствующие заболевания: Аортальная недостаточность (0-1 ст.). ХБП 3А (СКФ-45 мл/мин). Псориаз.

Объективно. Общее состояние средней степени тяжести, сознание ясное. На момент госпитализации обращали на себя внимание: коагулограмма 07.04.2022: протромбиновое время (ПТВ) – 19,30, международное нормализованное отношение (МНО) – 19,30, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) >300; липидограмма 08.04.2022: холестерин – 5,0 ммоль/л, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) – 1,30 ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) – 2,20 ммоль/л, триглицериды (ТГ) – 1,5 ммоль/л; коронарография: тип кровоснабжения правый. ЛКА: ствол не изменен. Передняя треть - неровности контуров. Средняя треть – окклюзия тромботическими массами. Огибающая артерия (ОА) без видимых сужений. Правая коронарная артерия (ПКА): без видимых сужений. В устье ЛКА установлен проводниковый катетер LES 3.5 6FR. Коронарный проводник заведен в дистальные сегменты ПМЖА (рис.). Выполнена в области с/з баллонная пластика 2.75-9 атм. С имплантацией коронарного стента Стентоник 3.0-18, до 18 атм.

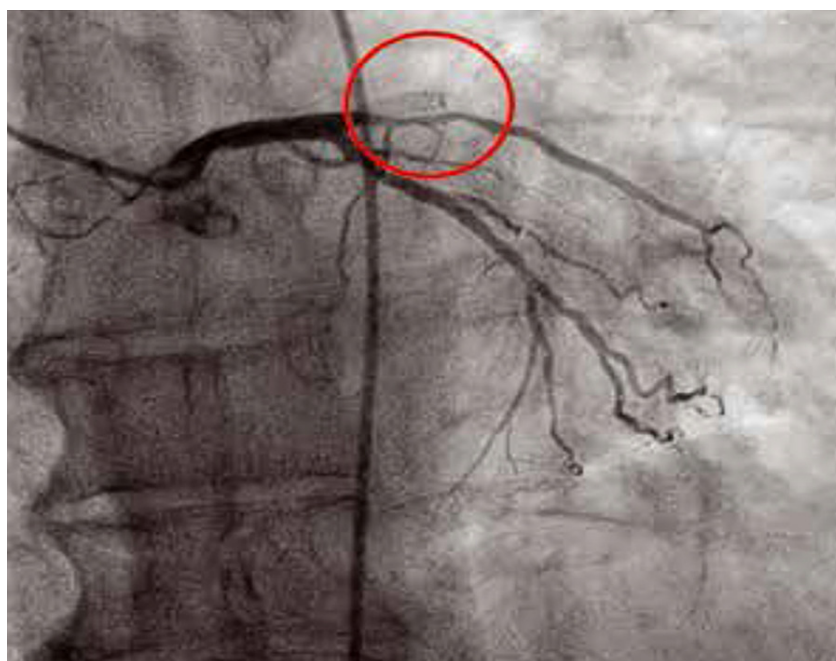


Рис. Коронарография, тромбоз стента передней межжелудочковой ветви ЛКА

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки данных за острый воспалительный процесс в легких не получено. Дилатация левых камер сердца. Состояние после стентирования ЛКА. Эхокардиография (ЭхоКГ) 07.04.2022: аорта (АО) – 3,4 см; левое предсердие (ЛП) – 3,8 см; в другой проекции – 3,6×5,0 см; левый желудочек (ЛЖ) расширен: конечно-диастолический размер (КДР) 5,5; конечно-систолический размер (КСР) – 4,1 см, фракция выброса (ФВ) по Simpson 33%; межжелудочковая перегородка (МЖП) – 1,0 см; задняя стенка левого желудочка (ЗСЛЖ) – 1,3 см; правый желудочек (ПЖ) – 2,4 см; правое предсердие (ПП) – 3,3×4,2 см. Заключение: глобальная сократимость левого желудочка снижена ФВ по Simpson 33%. Сегментарная сократимость миокарда левого желудочка нарушена – акинез передних, передне-перегородочных сегментов на всех уровнях, гипокинез переднебоковых и ниже-перегородочных сегментов на всех уровнях. Небольшое расширение полости левого предсердия в длину. Дилатация левого желудочка. Незначительная концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка. Диастолическая дисфункция левого желудочка 1 тип. Признаки легочной гипертензии не выявлены. Умеренная (1-2 ст.) митральная, небольшие (1 ст.) трикуспидальная, легочная и (0-1 ст.) аортальная регургитация. Электрокардиография (ЭКГ) 07.04.2022: ритм синусовый. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 77 в мин. Отклонение электрической оси сердца (ЭОС) резко влево. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ). Динамика течения острого ИМ ЛЖ с патологическим зубцом Q и подъемом сегмента ST передне-боковой области. 15.04.22 были

идентифицирован COVID-19, больной предложен перевод в инфекционное отделение, от которого она отказалась и была выписана с рекомендациями продолжить лечение амбулаторно. После выписки лечилась не регулярно, уровень АД и глюкозы крови не контролировала.

20.01.23 в 17 часов состояние больной резко ухудшилось. Появились сначала дискомфорт, а затем жгучая боль за грудиной с иррадиацией в левую лопатку, выраженная потливость и слабость. Пациентка сразу вызвала скорую помощь, было выполнено ЭКГ. Состояние расценено как ИБС, острый коронарный синдром (ОКС) с подъемом сегмента ST. Госпитализирована в кардиологическое отделение областной больницы. Анамнез жизни: перенесенные заболевания: детские инфекции, простудные заболевания. Эпиданамнез не отягощен; за пределы города за последние 6 месяцев не выезжала. Коронавирусная инфекция, антиген идентифицированная, положительный от 15.04.22. Не прививалась. Объективно: состояние тяжелое; рост – 163 см, вес – 59 кг, индекс массы тела (ИМТ) = 22,21 кг/м<sup>2</sup>. t° = 36,6; Кожные покровы обычной окраски, сухие чистые. На ногах, руках небольшие псориазические бляшки. Лимфатические узлы не увеличены. Суставы не изменены. Дыхательная система: ЧДД 16 в мин., SPO<sub>2</sub> без кислорода 98%. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Сердечно сосудистая система: пульс ритмичный, 90 ударов в минуту, АД лежа 120/80 мм рт. ст. тоны сердца ритмичные, приглушены. Пищеварительная система: язык чистый, влажный. Живот обычной формы, при пальпации безболезненный, мягкий. Печень пальпируется по краю реберной дуги, размеры по Курлову 9×9×10 см. Стул со слов нормальный. Мочевыделительная система: Симптом Пастернацкого отрицательный, мочеиспускание нормальное. Отеков нет.

На третьи сутки от момента госпитализации состояние больной ухудшилось. Жалобы на головокружение, стонет, перестала отвечать на вопросы, снижение давление до 88/50 мм рт. ст. на вазопрессорной поддержке. Обследование на сахар cito, невролог cito. Глюкоза – 10,7 ммоль/л. Заключение невролога: на момент осмотра данных за острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) нет, состояние после впервые возникшего генерализованного эпилептического приступа. В дальнейшем состоянии продолжало ухудшаться: резкая одышка, онемение правой руки, через 20 секунд потеряла сознание, дыхание прерывистое, цианоз лица, белый носогубный треугольник. На ЭКГ фибрилляция желудочков. Неоднократно проводились реанимационные мероприятия: сердечно легочная реанимация: непрямой массаж сердца, вентиляция легких мешком Амбу, в/в струйно адреналин 2,0 каждые 3 мин восстановление синусового ритма. Однако, на фоне интенсивной терапии состояние пациентки продолжало ухудшаться, нарастали явления шока, произошла остановка сердечной деятельности, констатирована биологическая смерть. Проведено обследование: общий анализ крови: эритроциты – 4,55×10<sup>12</sup>/л, лейкоциты – 21,4×10<sup>9</sup>/л, гемоглобин – 128 г/л, гематокрит – 40,7%, средний корпускулярный объем эритроциты – 89,4, цветовой показатель крови – 28,2, средняя концентрация гемоглобина в эритроците – 316 г/л, тромбоциты – 239×10<sup>9</sup>/л, нейтрофилы – 75,1%, лимфоциты – 17,9%, моноциты – 6,1%, эозинофилы 0,6%, базофилы – 0,3%, показатель анизоцитоза – 15,9%, СОЭ – 15 мм/ч; общий анализ мочи: без патологии; биохимия крови: общий белок – 68 г/л, билирубин общий – 8,0 мкмоль/л, глюкоза – 9,9 ммоль/л, мочевины – 13,0 ммоль/л, креатенин – 178 мкмоль/л, холестерин – 4,4 ммоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 58 Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 231 Ед/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – 904 Ед/л, гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) – 24 Ед/л, креатинкиназа – 855 Ед/л, коэффициент атерогенности – 3,8, калий – 5,6 ммоль/л, натрий – 130,1 ммоль/л, хлориды – 113,9 ммоль/л, ЛПВП – 0,90 ммоль/л, ЛПНП – 1,40 ммоль/л, триглицериды – 2,1 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 45 мл/мин; антиген SARS-CoV-2 – отрицательный; тропонин крови более 0,1 нг/мл; коагулограмма: ПТВ – 10,70 с, МНО – 1,01 МЕ, АЧТВ – 84,80 с.; анализ крови на гепатиты: суммарные антитела к вирусу гепатита В и С – не обнаружено; ЭКГ заключение: в начале записи ускоренный ритм из атриовентрикулярного узла (АВ) с ретроградным возбуждением предсердий с частотой 125 в минуту. Далее пароксизмы желудочковой тахикардии, чередующейся с синусовыми сокращениями. ЭОС отклонена резко влево. Блокада передней ветви ЛНПГ. Блокада правой ножки пучка Гиса (ПНПГ) не регистрируется. ЭКГ – признаки острого передне-бокового с переходом на высокие боковые отделы ИМ левого желудочка с подъемом ST и патологическим зубцом Q; ЭхоКГ: аорта: устье – 31 мм; восходящий отдел – 31 мм (34 до 40 мм): не расширена, ЛП: 42 мм (N - 40 мм): увеличено, ЛЖ: в диастолу 80 мм (N – 56 мм); в систолу – 69 мм (N – до 40 мм): расширен, МЖП: 10 мм (N – до 12 мм): не утолщена, задняя стенка правого желудочка: 10 мм (N – до 12 мм): не утолщена, КДО: 284 мл (N – у женщин до 104 мл, у мужчин до 155 мл), КСО: 211 мл (N – у женщин до 49 мл, у мужчин до 58 мл), ФВ – 26% по Simpson, систолическая функция значительно снижена. Заключение: аорта не расширена, уплотнена. Дилатация левого предсердия и левого желудочка. Глобальная сократимость левого желудочка значительно снижена. ФВ по Симпсон 26%. Сегментарная сократимость миокарда левого желудочка нарушена в виде выраженного гипокинеза, вплоть до акинеза передней, передне-перегородочной, передне-боковой стенки на всех уровнях. Признаков легочной гипертензии нет. Небольшая (1ст.)



трикуспидальная, до умеренной (2ст.) митральная регургитация. Коронарография: тип кровоснабжения правый. Левая коронарная артерия: ствол не изменен. Передняя межжелудочковая ветвь: тромбоз стента в среднем сегменте. Огибающая ветвь: без гемодинамически значимых сужений. ПКА без гемодинамически значимых сужений. Селективная катетеризация устья ЛКА гайд-катетером РВ-4.0. Далее коронарный проведен в д/сегменты ПМЖВ. Баллонная ангиопластика катетером 2.5-20 мм до 18 атм. На коронарной ангиографии проходимость стента восстановлена. В терминальных отделах ПМЖВ кровотока нет. Интродьюсер подшит к коже. Спиральная компьютерная томография (СКТ) органов грудной клетки (ОГК): В легких с обеих сторон без очаговых и инфильтративных изменений. В задне-базальных отделах легких мелкие линейные ленткулярные тяжи. Жидкости в плевральных полостях не определяется. Средостение расположено срединно, дополнительных образований в нем не определяется. Просвет крупных бронхов не изменен. Внутригрудные лимфоузлы не изменены. Расширенные левые камеры сердца, состоящие после стентирования ЛКА, крупные сосуды – единичные атеросклеротические бляшки (АСБ) дуги аорты. Костно-деструктивных изменений не выявлено. Заключение: при СКТ данных за острый воспалительный процесс в легких не получено. Дилатация левых камер сердца. Состояние после стентирования ЛКА. МСКТ головного мозга: кистозно-глиозные и рубцово-кистозные изменения в правой гемисфере головного мозга после перенесенных ОНМК различной степени давности. Наружная заместительная гидроцефалия.

Проведено лечение в отделении анестезиологии и реанимации: режим постельный, прикроватное мониторирование, диета №10, оксигенотерапия увлажненным O<sub>2</sub>, норадреналин 1:1 внутривенно через дозатор, гепарин 1:1 внутривенно через дозатор под контролем АЧТВ, физиологический раствор – 0,9%-400,0 внутривенно капельно, тикагрелор – 90 мг 2 р/день, ацетилсалициловая кислота (АСК) – 125 мг вечером, аторвастатин – 80 мг вечером, гепарин – 5 тыс. ЕД п/к 4 р/день, метопролола тартрат – 6,25 мг 3 р/день, зофеноприл – 7,5 мг ½ таблетки вечером, фуросемид – 2,0 в/в струйно (многократно), цефтриаксон – 2 гр. + 100,0 физ. р-ра в/в капельно, амиодарона гидрохлорид – 600 мг в/в капельно через дозатор однократно, калий магния аспарагинат – 30 мг + 200,0 физ. р-ра в/в капельно, амиодарона гидрохлорид – 200 мг 3 р/день, цефепим – 2 гр. + 100,0 физ. р-ра в/в капельно 2 р/день, адреналин в/в через дозатор, сульфат магния – 25% 5,0 + 200,0 физ. р-ра в/в капельно, лидокаин – 2% 5,0 + 10,0 физ. р-ра в/в струйно медленно, спиринолактон – 25 мг в обед, дапаглифлозина – 10 мг утром.

Клинический диагноз (посмертно): Основное заболевание: ИБС: повторный Q-образующий инфаркт миокарда передне-боковой стенки левого желудочка, острая стадия. Состояние после догоспитального тромболитического Ревелизе. Постинфарктный кардиосклероз (06.04.2022). Состояние после экстренного ЧКВ: ТЛБАП, стентирование ПМЖВ ЛКА стентом Firehawk 3,0×38 мм, экстренное ЧКВ: ТЛБАП ПМЖВ ЛКА баллоном 2,5×15 мм по поводу тромбоза, ранее имплантированного стента. Фоновое заболевание: артериальная гипертензия 3 ст. риск 4. Дислипидемия. Гипертрофия миокарда левого желудочка. ХБП 4 (СКФ 28,36 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Сахарный диабет 2 тип, инсулин непотребный, субкомпенсация. Осложнения: НК 2 А, ФК 2. Сложное нарушение ритма и проводимости: эпизоды АВ-диссоциации. Частая желудочковая экстрасистолия, в том числе парная, би- и тригемения, прогбежки желудочковой тахикардии. Персистирующая форма трепетания предсердий (4 балла по CHA2DS2VASc). Кардиогенный шок. Острая левожелудочковая недостаточность (ОЛЖН). Фибрилляция желудочков, электроимпульсная терапия 100 Дж. Состояние после сердечно-легочной реанимации. Сопутствующее заболевание: Атеросклероз аорты. Гипостатическая двусторонняя полисегментарная пневмония. Псориаз. Реконвалесцент коронавирусной инфекции. Состояние после повторно перенесенных ОНМК.

Патологоанатомический диагноз: Основное комбинированное заболевание: острый трансмуральный инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка с переходом на межжелудочковую перегородку. Фоновое заболевание: артериальная гипертензия с преимущественным поражением сердца и почек. Осложнения: хроническая бивентрикулярная сердечная недостаточность. Хроническое венозное полнокровие внутренних органов. Фрагментация кардиомиоцитов. Альвеолярный отек легких. Сопутствующие заболевания: крупноочаговый (постинфарктный) кардиосклероз. Атеросклероз аорты 2 стадия, 4 степень. Хронический пиелонефрит вне обострения. Хронический гепатит, неактивный.

Заключение о причине смерти: смерть больной А., последовала от острого трансмурального инфаркта миокарда (первопричина смерти), осложнившегося развитием острой левожелудочковой сердечной недостаточности (непосредственная причина смерти).

В России в настоящее время насчитывается около 8 млн. больных СД 2 типа, основной особенностью которого является высокая частота сосудистых осложнений, приводящих в 70%

случаев к катастрофическим последствиям: инфаркту миокарда, мозговому инсульту и др. [3]. СД 2 типа увеличивает риск развития ИБС у мужчин в 2-3 раза, а у женщин в 3-7 раз. Пациенты с СД 2 типа, в отличие от лиц без диабета, имеют в 2-4 раза больше риск умереть от ИБС [7].

### Обсуждение клинического случая

Представленная пациентка находилась в пременопаузе. Длительность СД до первой госпитализации в кардиологическое отделение не известна, сахара крови не контролировались. Пациентка после выписки не выполняла рекомендации по лечению СД и ИБС. Более вероятно, что больная перед первой госпитализацией по поводу ИМ перенесла Covid-19, о чем свидетельствуют выявленные антитела. СД, нарушения ритма в виде пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, наряду с коронавирусной инфекцией, могли спровоцировать тромбоз ЛКА, а затем и ретромбоз стента ЛКА с развитием повторного ИМ через 7 месяцев. Кроме того, пациентка длительное время страдала АГ, лечение не получала. Обращает на себя внимание тот факт, что, по результатам коронарографии, у больной развился острый тромбоз ЛКА, а не стенозирующий атеросклероз.

Общая частота тромбоза стента составляет около 1,5%, и частота рецидива высокая (около 16%) и не зависит от типа стента. Среди причин тромбоз стента в литературе указывают особенности иммунного ответа, состояние коронарного кровотока (окклюзия сосудов локализована в зоне их бифуркации, либо стенозированный участок имеет большую протяженность), состояния пациента (намного чаще тромбозы формируются, если в течение первых 30 суток послеоперационного периода развиваются кардиологические осложнения – острый коронарный синдром, низкая фракция выброса) [6]. У нашей больной ФВ по Simpson составляла 33%, и 26% при повторной госпитализации.

Среди факторов риска ССЗ у пациентки имеется СД 2 типа, АГ, дислипидемия, прогрессирующая ХБП. По данным литературы, самыми частыми причинами ХБП являются СД и АГ, часто наблюдается сочетание этих заболеваний [2, 8]. СКФ у больной при первой госпитализации составила 45 мл/мин, что соответствует ХБП 3А стадии. При повторном поступлении по поводу рецидива ИМ СКФ уже составила 28 мл/мин (ХБП 4 ст.). Пациенты с СД и ХБП представляют собой группу больных с очень высоким риском ССЗ и сердечно-сосудистой смертности. Пациентам требуется не только ранняя диагностика, но и своевременное выявление факторов риска развития и прогрессирования ХБП для адекватной коррекции в целях снижения сердечно-сосудистого риска [1].

### Заключение

В России в настоящее время насчитывается около 8 млн. больных СД 2 типа, основной особенностью которого является высокая частота сосудистых осложнений, приводящих в 70% случаев к катастрофическим последствиям: инфаркту миокарда, мозговому инсульту и др. СД 2 типа увеличивает риск развития ИБС у мужчин в 2-3 раза, а у женщин в 3-7 раз. Пациенты с СД 2 типа, в отличие от лиц без диабета, имеют в 2-4 раза больше риск умереть от ИБС. ИМ у пациентки моложе 50 лет в большей степени обусловлен длительно текущим не диагностированным СД 2 типа. Сочетание СД 2 типа с другими факторами риска – фибрилляцией предсердий, АГ и перенесённым Covid-19 – привело к тромбозу коронарных артерий, развитию ИМ с последующим рецидивом, тромбозом стента, возникновением осложнений, не совместимых с жизнью. Представленный клинический случай демонстрирует важность своевременной диагностики и лечения СД, АГ и ХБП которые без адекватной терапии характеризуется неблагоприятным прогнозом для пациента. В данном клиническом случае пациентка не принимала лечения от сахарного диабета ни до госпитализации, ни после. В результате сочетания данного заболевания с другими факторами риска возник инфаркт миокарда с последующим рецидивом и летальным исходом.

### Литература (references)

1. Демидова Т.Ю., Кисляк О.А. Современные рекомендации по лечению артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2021. – Т.17, №2. – С. 323-331. [Demidova T.Y., Kislyak O.A. *Ratsionalnaya*

- Farmakoterapiya v Kardiologii. Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* – 2021. – V.17, N2. – P. 323-331. (in Russian)]
2. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции // Российский Кардиологический Журнал. – 2014. – №8. – С. 7-37 [Moiseev V.S., Mukhin N.A., Smirnov A.V., et al. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal. Russian Cardiology Journal.* – 2014. – N8. – P. 7-37. (in Russian)]
  3. Рудакова Л. Е., Беляева Ю. Б., Рахматуллоев Ф. К., Бондаренко Л. А., Ушакова С. В. Особенности течения фатального инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа. // Клиническая медицина. – 2011. – №2. – С. 117-127. [Rudakova L. E., Belyaeva Y. B., Rakhmatulloev F. K., Bondarenko L. A., Ushakova S. V. *Klinicheskaya meditsina. Clinical Medicine.* – 2011. – N2. – P. 117-127. (in Russian)]
  4. Селиверстова Д.В., Якушин С.С. Инфаркт миокарда у женщин репродуктивного возраста: факторы риска, клиническая картина, прогноз. // Кардиология. – 2020. – Т.60. – №9. – С. 55-61. [Seliverstova D.V., Yakushin S.S. *Kardiologiya. Cardiology.* – 2020. – V.60. – N9. – P. 55-61. (in Russian)]
  5. Селиверстова Д.В. Факторы риска развития инфаркта миокарда у женщин с сохраненной менструальной функцией // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2019. – Т.27. – №2. – С. 172-180. [Seliverstova D.V. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik im. akademika I.P. Pavlova. Russian Medical and Biological Bulletin named after Academician I.P. Pavlov.* – 2019. – V.27. – N2. – P. 172-180. (in Russian)]
  6. Тайманулы О., Сагатов И.Е., Утеулиев Е.С., Мырзагулова А.О., Маслов Т.В. Тромбоз стентов у пациентов с ишемической болезнью сердца: классификация, причины и методы лечения. // Вестник КазНМУ. – 2017. – С. 52-55. [Taymanuly O., Sagatov I.E., Uteuliev E.S., Myrzagulova A.O., Maslov T.V. *Vestnik KazNMU. Bulletin of KazNMU.* – 2017. – P. 52-55. (in Russian)]
  7. Дедова И. И., Мельниченко Г. А. Эндокринология: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2008. – P. 1072. [Dedov I. I., Melnichenko G. A. *Endocrinology: national guide.* – Moscow: GEOTAR-Media. – 2008. – P. 1072. (in Russian)]
  8. Albertus P, Morgenstern H, Robinson B, et al. Risk of ESRD in the United States // *American Journal Kidney Diseases.* – 2016. – V.68. – N6. – P. 862-872.
  9. Bélanger M., Poirier M., Jbilou J., et al. Modelling the impact of compliance with dietary recommendations on cancer and cardiovascular disease mortality in Canada. // *Public Health.* – 2014. – V.128. – N3. – P. 222-230.
  10. Sadowski M, Janion-Sadowska A, Gaşior M, Gierlotka M, Janion M, Poloński L. Higher mortality in women after ST-segment elevation myocardial infarction in very young patients // *Archives of Medical Science.* – 2013. – V.9. – N3. – P. 427-433.

### Информация об авторах

*Аршавская Анастасия Сергеевна* – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: a.arshavskaya@mail.ru

*Агибалов Даниил Антонович* – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: daniilagibalov@yandex.ru

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

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

*Молоткова Светлана Андреевна* – доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: artem-new@mail.ru

*Шилина Анастасия Андреевна* – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: AneSiA.3006@yandex.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 18.12.2023

Принята к печати 15.03.2024

**ПОКАЗАТЕЛИ РЕОЭНЦЕФАЛОГРАФИИ ДЕТЕЙ, ВОСПИТЫВАЮЩИХСЯ В УЧРЕЖДЕНИЯХ СОЦИАЛЬНОЙ СФЕРЫ, ПЕРЕНЕСШИХ ХРОНИЧЕСКУЮ ВНУТРИУТРОБНУЮ ГИПОКСИЮ**  
© Шестакова В.Н., Удовенко А.А., Сосин Д.В., Евсеев В.А., Глуценко В.А.,  
Индюкова Е.Д., Лямец Л.Л.

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

*Резюме*

**Цель.** Выявить особенности церебрального кровотока у детей 7-11 лет, проживающих в учреждениях социальной сферы для несовершеннолетних, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию в антенатальном периоде.

**Методика.** Для исследования были взяты воспитанники детского дома в возрасте 7-11 лет (n=75). Из них 45 детей, которые испытывали хроническую внутриутробную гипоксию, составили основную группу, в группу сравнения вошли 30 детей без хронической внутриутробной гипоксии в анамнезе. Оценка мозговой гемодинамики основывалась на данных РЭГ, записанных в состоянии покоя и в положении сидя на аппарате «РЕО-СПЕКТР-3 6-канальный компьютерный реограф». Статистический анализ проводился с использованием прикладных программ на персональном компьютере.

**Результаты.** В результате обследования у детей обеих групп показатель реографического индекса в отведениях FMD и FMS в основной группе достоверно ниже, чем в группе сравнения. Достоверных различий данного показателя в отведениях OMD и OMS между основной группой и группой сравнений не выявлено. Одновременно с этим достоверно чаще снижение пульсового кровенаполнения в бассейне внутренних сонных артерий справа и слева было в основной группе, чем в группе сравнения. В бассейне позвоночных артерий достоверно чаще отмечается снижение пульсового кровенаполнения лишь слева, справа же достоверных различий не выявлено. При этом значение амплитудо-частотного показателя в основной группе в отведениях FMD и FMS достоверно ниже, чем в группе сравнения, а по отведениям OMD и OMS достоверных различий не выявлено.

Коэффициент асимметрии в FMD/FMS и OMD/OMS отведениях в основной группе достоверно выше, чем в группе сравнения, а также достоверно чаще выявляется значительная асимметрия кровенаполнения по обоим бассейнам внутренних сонных артерий и позвоночных артерий в основной группе, чем в группе сравнения.

Дикротический индекс в основной группе достоверно выше во всех отведениях, чем в группе сравнения. Индекс венозного оттока в отведениях FMD, FMS и OMS достоверно выше в основной группе, чем в группе сравнения, а по отведению OMD достоверных различий не обнаружено. Параллельно с этим в основной группе достоверно чаще диагностировалось затруднение венозного оттока в обоих бассейнах внутренних сонных артерий и позвоночных артерий справа и слева, чем в группе сравнения.

Скорость быстрого кровенаполнения в отведениях FMD и FMS достоверно ниже, а в отведении OMD достоверно выше, чем в группе сравнения. По отведению OMS достоверных различий показателя обнаружено не было. При этом выявлено, что достоверно чаще в основной группе тонус артерий распределения повышен в бассейне внутренних сонных артерий справа и слева, чем в группе сравнения, при этом в бассейне позвоночных артерий достоверных различий по повышению или снижению тонуса артерий справа и слева между двумя группами определено не было. Скорость медленного кровенаполнения в отведениях FMD и FMS достоверно ниже в основной группе, чем в группе сравнения, а в отведениях OMD и OMS значение показателя достоверно не различается. Повышение тонуса артерий сопротивления в бассейне внутренних сонных артерий справа и слева достоверно чаще выявлено в основной группе, чем в группе сравнения. Также было выявлено достоверно чаще повышение тонуса артерий сопротивления в бассейне позвоночных артерий справа у детей основной группы, хотя при этом по скорости медленного кровенаполнения в отведениях OMD и OMS достоверных различий нет. Достоверных различий по значению модулю упругости во всех отведениях между двумя группами выявлено не было. В бассейне же позвоночных артерий справа и слева, а также в бассейне внутренней сонной артерии справа по эластическим свойствам артерий достоверных различий между двумя группами выявлено не было. Хотя достоверно чаще отклонения от нормы по эластическим свойствам

артерий было выявлено в бассейне внутренней сонной артерии слева в основной группе, чем в группе сравнения.

**Заключение.** У детей, имеющих хроническую внутриутробную гипоксию в анамнезе, выявлены особенности церебрального кровотока, которые в основном касаются бассейна внутренних сонных артерий. У них отмечено снижение интенсивности кровенаполнения в бассейне внутренних сонных артерий, что подтверждается более низкими значениями показателей реографического индекса и более высокой частотой проявления в сравнении с детьми без хронической внутриутробной гипоксии. Одновременно характерно и повышение тонуса артерий распределения и сопротивления в бассейне внутренних сонных артерий справа и слева, при более низких показателях скоростей быстрого и медленного кровенаполнения. При этом нарушение эластических свойств артерий имелось лишь слева в бассейне внутренних сонных артерий. Для таких детей характерна и выраженная межполушарная асимметрия. А также более выражена склонность к возникновению хронического нарушения мозгового кровообращения по ангиоспастическому типу при значениях показателей РЭГ характерных для гипертонического типа, в особенности для бассейна внутренних сонных артерий.

*Ключевые слова:* обучающиеся начального этапа образования, хроническая внутриутробная гипоксия, показатели РЭГ

#### RHEOENCEPHALOGRAPHY INDICATORS OF CHILDREN WHO HAVE SUFFERED CHRONIC INTRAUTERINE HYPOXIA AND WERE BROUGHT UP IN SOCIAL INSTITUTIONS

Shestakova V.N., Udovenko A.A., Sosin D.V., Evseev A.V., Glushchenko V.A., Indyukova E.D., Lyamets L.L.

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

#### *Abstract*

**Objective.** To identify the features of cerebral blood flow in children aged 7-11 years living in social institutions for minors who have suffered chronic intrauterine hypoxia in the antenatal period.

**Methods.** The children of the orphanage aged 7-11 years (n=75) were taken for the study. Of these, 45 children who experienced chronic intrauterine hypoxia made up the main group, the comparison group included 30 children without a history of chronic intrauterine hypoxia. The assessment of cerebral hemodynamics was based on REG data recorded at rest and in a sitting position on the device "REO-SPECTRUM-3 6-channel computer rheograph". Statistical analysis was carried out using application programs on a personal computer.

**Results.** As a result of the examination in children of both groups, the rheographic index in FMD and FMS leads in the main group was significantly lower than in the comparison group. There were no significant differences in this indicator in OMD and OMS leads between the main group and the comparison group. At the same time, a significantly more frequent decrease in pulse blood filling in the basin of the internal carotid arteries on the right and left was revealed in the main group compared with the comparison group. In the vertebral artery basin, a decrease in pulse blood filling is significantly more often observed only on the left, while no significant differences were found on the right. At the same time, the value of the amplitude-frequency index in the main group in the FMD and FMS leads is significantly lower than in the comparison group, and no significant differences were found in the OMD and OMS leads.

The coefficient of asymmetry in FMD/FMS and OMD/OMS leads in the main group is significantly higher than in the comparison group, and significant asymmetry of blood filling in both basins of the internal carotid arteries and vertebral arteries in the main group is also significantly more often detected than in the comparison group.

The dirotic index in the main group is significantly higher in all leads than in the comparison group. The venous outflow index in the FMD, FMS and OMS leads was significantly higher in the main group than in the comparison group, and no significant differences were found in the OMD lead. In parallel, in the main group, obstruction of venous outflow in both basins of the internal carotid arteries and vertebral arteries on the right and left was significantly more often diagnosed than in the comparison group.

The rate of rapid blood filling in the FMD and FMS leads is significantly lower, and in the OMD lead is significantly higher than in the comparison group. According to the OMS lead, no significant differences in the indicator were found. At the same time, it was revealed that significantly more often in the main group, the tone of the distribution arteries was increased in the basin of the internal carotid arteries on the right and left than in the comparison group, while in the basin of the vertebral arteries, there were no significant differences in the increase or decrease in the tone of the arteries on the right and left between the two groups. The rate of slow blood filling in the FMD and FMS leads is significantly lower in the main group than in the comparison group, and in the OMD and OMS leads, the indicator value does not significantly differ. An increase in the tone of the resistance arteries in the basin of the internal carotid arteries on the right and left was significantly more often detected in the main group than in the comparison group. There was also a significantly more frequent increase in the tone of the resistance arteries in the right vertebral artery basin in children of the main group, although there were no significant differences in the rate of slow blood filling in the OMD and OMS leads. There were no significant differences in the value of the modulus of elasticity in all leads between the two groups. Although significantly more deviations from the norm in the elastic properties of the arteries were detected in the basin of the internal carotid artery on the left in the main group than in the comparison group. In the basin of the vertebral arteries on the right and left, as well as in the basin of the internal carotid artery on the right, there were no significant differences between the two groups in the elastic properties of the arteries.

**Conclusions.** In children with a history of chronic intrauterine hypoxia, features of cerebral blood flow were revealed, which mainly concern the basin of the internal carotid arteries. They had a decrease in the intensity of blood filling in the basin of the internal carotid arteries, which is confirmed by lower values of the rheographic index and a higher frequency of manifestations in comparison with children without chronic intrauterine hypoxia. At the same time, an increase in the tone of the distribution and resistance arteries in the basin of the internal carotid arteries on the right and left is characteristic, with lower rates of rapid and slow blood filling. At the same time, there was a violation of the elastic properties of the arteries only on the left in the basin of the internal carotid arteries. For such children, pronounced interhemispheric asymmetry is also characteristic. And there is also a more pronounced tendency to the occurrence of chronic cerebral circulatory disorders of the angiospastic type with values of REG indicators characteristic of the hypertensive type, especially for the basin of the internal carotid arteries.

*Keywords:* children of the initial stage of education, chronic intrauterine hypoxia, REG indicators

## Введение

Проблема состояния здоровья детей из учреждений социальной сферы актуальна в наше время, в связи с тем, что до сих пор остается немало детей, воспитывающихся в детских домах, а проблемы, связанные с профилактикой социального сиротства, остаются во многом не решенными [2, 4, 7]. Формирование здоровья у таких детей всегда происходит под действием негативных факторов как социальных, так и биологических [9]. Одним из таких факторов, который может оставить отпечаток на развитие детского организма, является хроническая внутриутробная гипоксия (ХВУГ), которая во многом и обуславливает базовое состояние здоровья [1].

Сильнее всего воздействие хронической внутриутробной гипоксии сказывается на состоянии центральной нервной системы, что порой и определяет клинические проявления не только в раннем возрасте, но и в более поздние периоды жизни ребёнка. У таких детей чаще возникают отклонения психоэмоциональной сферы, в основе чего лежат функциональные нарушения со стороны головного мозга, которые связаны с особенностями гемодинамики [8, 10]. Одним из методов оценки состояния мозгового кровообращения, который не потерял своей актуальности и по сей день, является реоэнцефалография [11, 15].

Реоэнцефалография определяет характер изменений сосудов (органический или функциональный) и указывает на серьезные внутренние изменения, которые тяжело диагностировать – острые нарушения мозгового кровообращения, масштабные поражения сосудов и прочее [12, 13]. РЭГ относится к неинвазивной функциональной диагностике. Метод основан на сопротивлении тканей человеческого организма электрическому току. При помощи РЭГ можно получить информацию об эластичности, тоне, общей функциональности сосудистых стенок, величине пульсового кровенаполнения, сосудистом сопротивлении и реактивности сосудов мозга. В ходе исследования оценивается общая функциональность венозной и артериальной систем. При реоэнцефалографии оценивают не только форму, но и цифровые параметры сосудов. Это позволяет получить максимально объективный и точный результат [15, 16]. Выявление особенностей церебральной гемодинамики у воспитанников детского дома в возрасте 7-11 лет, которые имели хроническую

внутриутробную гипоксию в анамнезе, позволит более полно и корректно проводить профилактические и реабилитационные мероприятия.

Цель исследования – выявить особенности церебрального кровотока у детей 7-11 лет, проживающих в учреждениях социальной сферы для несовершеннолетних, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию в антенатальном периоде.

## Методика

Для исследования были взяты воспитанники детского дома в возрасте 7-11 лет (n=75). Из них 45 детей, которые испытывали хроническую внутриутробную гипоксию плода, составили основную группу, в группу сравнения вошли 30 детей без хронической внутриутробной гипоксии в анамнезе. Оценка мозговой гемодинамики основывалась на данных РЭГ, записанных в состоянии покоя и в положении сидя на аппарате «РЕО-СПЕКТР-3 6-канальный компьютерный реограф» во фронтально-мастоидальных отведениях справа и слева, окципито-мастоидальных отведениях справа и слева. Определялись показатели РЭГ: РИ (реографический индекс Ом), КА (коэффициент асимметрии %), АЧП (амплитудо-частотный показатель Ом/с), ДКИ (дикротический индекс %), ДСИ (диастолический индекс %), ИВО (индекс венозного оттока %), Vб (скорость быстрого кровенаполнения Ом/с), Vм (скорость медленного кровенаполнения Ом/с), МУ (модуль упругости %). Математическая обработка материалов проводилась с использованием прикладных программ на персональном компьютере. Для количественных оценок центральных тенденций анализируемых выборок использовались средние значения. Проверка нормальности выборок осуществлялась при помощи критерия хи-квадрат. Для сравнения выборочных средних использовался t-критерий Стьюдента [6]. Проверка статистических гипотез проводилась на уровне значимости 0,05. Для автоматизации статистических вычислений использовался табличный процессор Microsoft Excel.

## Результаты исследования

В результате исследования у детей обеих групп были определены основные показатели РЭГ в FMD, FMS и OMD, OMS отведениях. В группе детей с ХВУГ среднее значение реографического индекса данным отведениям составило 1,23±0,08 Ом, 1,24±0,09 Ом, 1,09±0,14 Ом и 0,97±0,13 Ом соответственно. В группе детей, у которых в анамнезе отсутствовала ХВУГ, среднее значение индекса в отведении FMD составило 1,47±0,13 Ом, в FMS – 1,46±0,11 Ом, в OMD – 0,96±0,1 Ом, и в OMS – 1,03±0,13 Ом, что несколько больше, чем в группе детей с ХВУГ, но достоверных различия не установлены (табл. 1).

Таблица 1. Сравнительная характеристика реографического индекса, коэффициента асимметрии и амплитудно-частотного показателя у детей младшего школьного возраста, воспитывающихся в учреждениях социальной сферы для несовершеннолетних, перенесших хроническую гипоксию плода

Дети	Показатели РЭГ									
	РИ (Ом)				КА (%)		АЧП (Ом/с)			
	FMD	FMS	OMD	OMS	FMD/FMS	OMD/OMS	FMD	FMS	OMD	OMS
с ХВУГ	Группа основная (45)									
	1,23 ±0,08*	1,24 ±0,09*	1,09 ±0,14	0,97 ±0,13	21,36 ±8,15*	28,64 ±10,75*	1,66 ±0,22*	1,57 ±0,21*	1,31 ±0,2	1,23 ±0,21
без ХВУГ	Группа сравнения (30)									
	1,47 ±0,13	1,46 ±0,11	0,96 ±0,1	1,03 ±0,13	11,82 ±3,58	14,93 ±6,04	2,21 ±0,32	2,06 ±0,25	1,36 ±0,2	1,44 ±0,18

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

Таким образом, показатель РИ в отведениях FMD и FMS в основной группе достоверно ниже, чем в группе сравнения (p<0,05), в отведениях OMD и OMS различий между основной группой и группой сравнений нет (p≥0,05).

Коэффициент асимметрии между отведениями FMD/FMS не превышал  $21,36 \pm 8,15\%$ , OMD/OMS –  $28,64 \pm 10,75\%$ , у детей из группы сравнения между отведениями коэффициент асимметрии составил FMD/FMS –  $11,82 \pm 3,58\%$ , OMD/OMS –  $14,93 \pm 6,04\%$ . Показатель коэффициента асимметрии в FMD/ FMS и OMD/OMS отведениях в основной группе оказался достоверно выше, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

Как видно на таблице значения АЧП в отведениях FMD, FMS, OMD и OMS в группе сравнения составлял:  $2,21 \pm 0,32$  Ом/с,  $2,06 \pm 0,25$  Ом/с,  $1,36 \pm 0,2$  Ом/с,  $1,44 \pm 0,18$  Ом/с. В то время как в основной группе по отведениям FMD, FMS и OMD, OMS он не превышал  $1,66 \pm 0,22$  Ом/с,  $1,57 \pm 0,21$  Ом/с,  $1,31 \pm 0,2$  Ом/с,  $1,23 \pm 0,21$  Ом/с соответственно. При этом его значения в основной группе в отведениях FMD и FMS достоверно ниже ( $p < 0,05$ ), чем в группе сравнения, а по отведениям OMD и OMS достоверных различий не отмечено ( $p \geq 0,05$ ).

Таблица 2. Сравнительная характеристика дикротического, диастолического индекса и индекса венозного оттока по результатам РЭГ у детей младшего школьного возраста, воспитывающихся в учреждениях социальной сферы для несовершеннолетних, перенесших хроническую гипоксию плода

Дети	Показатели РЭГ											
	ДКИ (%)				ДСИ (%)				ИВО (%)			
	FMD	FMS	OMD	OMS	FMD	FMS	OMD	OMS	FMD	FMS	OMD	OMS
с ХВУГ	Группа основная (45)											
	65,44 $\pm 4,2^*$	66,13 $\pm 4,72^*$	73,82 $\pm 4,65^*$	69,9 $\pm 3,44^*$	65,79 $\pm 3,66^*$	65,33 $\pm 4,14^*$	79,52 $\pm 4,75^*$	73,28 $\pm 3,9^*$	21,05 $\pm 3,66^*$	22,36 $\pm 3,63^*$	25,87 $\pm 4,46$	25,82 $\pm 4,31^*$
без ХВУГ	Группа сравнения (30)											
	53,7 $\pm 2,79$	51,62 $\pm 3,69$	63,81 $\pm 3,77$	62,48 $\pm 3,02$	55,42 $\pm 3,27$	53,1 $\pm 3,43$	66,97 $\pm 4,08$	64,58 $\pm 3,73$	11,69 $\pm 2,12$	14,81 $\pm 3,34$	20,45 $\pm 3,23$	16,95 $\pm 2,78$

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

Как видно на табл. 2 средние значения дикротического индекса у детей из основной группы составили: FMD –  $65,44 \pm 4,2\%$ , FMS –  $66,13 \pm 4,72\%$ , OMD –  $73,82 \pm 4,65\%$  и OMS –  $69,9 \pm 3,44\%$ . В группе сравнения по отведениям: FMD –  $53,7 \pm 2,79\%$ , FMS –  $51,62 \pm 3,69\%$ , OMD –  $63,81 \pm 3,77\%$  и OMS –  $62,48 \pm 3,02\%$  его значения достоверно ниже ( $P < 0,05$ ). Отмечено, что значение показателя дикротического индекса и показателя диастолического индекса в основной группе достоверно выше во всех отведениях (FMD и FMS, OMD и OMS), чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Диастолический индекс в группе сравнения по отведениям: FMD –  $55,42 \pm 3,27\%$ , FMS составлял  $53,1 \pm 3,43\%$ , OMD –  $66,97 \pm 4,08\%$  и OMS –  $64,58 \pm 3,73\%$ , в группе сравнения его значения не превышали  $60,0\%$ : FMD –  $65,79 \pm 3,66\%$ , FMS –  $65,33 \pm 4,14\%$ , OMD –  $79,52 \pm 4,75\%$  и OMS –  $73,28 \pm 3,9\%$  соответственно ( $p < 0,05$ ).

Средние значения по индексу венозного оттока в основной группе наблюдения оказались выше в отведениях FMD –  $21,05 \pm 3,66\%$ , в FMS –  $22,36 \pm 3,63\%$ , в OMD –  $25,87 \pm 4,46\%$ , в OMS –  $25,82 \pm 4,31\%$  соответственно ( $P < 0,05$ ), чем в группе сравнения ( $11,69 \pm 2,12\%$ ,  $14,81 \pm 3,34\%$ ,  $20,45 \pm 3,23\%$ ,  $16,95 \pm 2,78\%$ ). Показатель индекса венозного оттока в отведениях FMD, FMS и OMS в группе сравнения достоверно ниже, чем в основной группе ( $p < 0,05$ ), а по отведению OMD достоверных различий не обнаружено ( $p \geq 0,05$ ).

Затруднение венозного оттока отмечено в бассейне внутренних сонных артерий справа и слева в  $40 \pm 14,6\%$ , а в бассейне позвоночных артерий справа в  $62 \pm 14,5\%$  и слева в  $66,7 \pm 14,1\%$ , соответственно. По бассейну внутренних сонных артерий справа и слева норма определялась у  $60 \pm 14,6\%$  обследованных, а в бассейне позвоночных артерий справа у  $37,8 \pm 14,5\%$  и слева  $33,3 \pm 14,1\%$  детей (табл. 3). Параллельно с этим в основной группе достоверно чаще диагностировалось затруднение венозного оттока в обоих бассейнах внутренних сонных артерий и позвоночных артерий справа и слева ( $p < 0,05$ ).

Как видно из таблице затруднение венозного оттока отмечено в бассейне внутренних сонных артерий справа и слева в  $40 \pm 14,6\%$ , а в бассейне позвоночных артерий справа в  $62 \pm 14,5\%$  и слева в  $66,7 \pm 14,1\%$ , соответственно. По бассейну внутренних сонных артерий справа и слева норма определялась у  $60 \pm 14,6\%$  обследованных, а в бассейне позвоночных артерий справа у  $37,8 \pm 14,5\%$  и слева  $33,3 \pm 14,1\%$  детей. Параллельно с этим в основной группе достоверно чаще диагностировалось затруднение венозного оттока в обоих бассейнах внутренних сонных артерий и позвоночных артерий справа и слева ( $p < 0,05$ ).

При этом в группе сравнения затруднение венозного оттока выявлялось в  $13,3 \pm 12,4\%$  случаев справа и слева в бассейне внутренних сонных артерий. Также в  $30 \pm 16,7\%$  справа и слева в бассейне позвоночных артерий, а нормальный венозный отток соответственно наблюдался у



86,7±12,4% пациентов справа и слева в бассейне внутренних сонных артерий, у 70±16,7% справа и слева в бассейне позвоночных артерий (табл. 3).

Таблица 3. Характеристика показателей эластических свойств и венозного оттока по результатам РЭГ у детей младшего школьного возраста, воспитывающихся в учреждениях социальной сферы для несовершеннолетних, перенесших хроническую гипоксию плода

Дети	Доля детей по показателям РЭГ (%)									
	Значение	Эластические свойства артерий				Значение	Венозный отток			
		Бассейн внутренних сонных артерий		Бассейн позвоночных артерий			Бассейн внутренних сонных артерий		Бассейн позвоночных артерий	
		Справа	Слева	Справа	Слева		Справа	Слева	Справа	Слева
с ХВУГ	Группа основная (45)									
	Норма	44,4 ±14,8	22,2 ±12,4	15,6 ±10,8	26,7 ±13,2	Норма	60 ±14,6	60 ±14,6	37,8 ±14,5	33,3 ±14,1
	Повышено	37,8 ±14,5	44,4 ±14,8*	33,3 ±14,1	28,9 ±13,5		40 ±14,6*	40 ±14,6*	62 ±14,5*	66,7 ±14,1*
	Снижено	17,8 ±11,4	33,3 ±14,1*	51,1 ±14,9	44,4 ±14,8	Затруднен				
без ХВУГ	Группа сравнения (30)									
	Норма	50±18,3	50±18,3	30±16,7	30±16,7	Норма	86,7±12,4	86,7±12,4	70±16,7	70±16,7
	Повышено	20±14,6	20±14,6	20±14,6	20±14,6		13,3±12,4	13,3±12,4	30±16,7	30±16,7
	Снижено	30±16,7	30±16,7	50±18,3	50±18,3	Затруднен				

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

В бассейне внутренних сонных артерий снижение эластических свойств артерий определено в 17,8±11,4% справа и 33,3±14,1% слева. В бассейне позвоночных артерий в 51,1±14,9% справа и 44,4±14,8% слева.

В группе сравнения норма по эластическим свойствам артерий встречалась у 50±18,3% пациентов справа и слева в бассейне внутренних сонных артерий, у 30±16,7% справа и слева в бассейне позвоночных артерий; снижение эластических свойств у 30±16,7% справа и слева в бассейне внутренних сонных артерий. Также определялось снижение эластических свойств у 50±18,3% пациентов справа и слева в бассейне позвоночных артерий; повышение у 20±14,6% справа и слева в обоих бассейнах внутренних сонных артерий и позвоночных артерий. А в основной группе в бассейне внутренних сонных артерий повышение наблюдалось в 37,8±14,5% случаев справа и в 44,4±14,8% слева, в бассейне позвоночных артерий в 33,3±14,1% справа, 28,9±13,5% слева. Нормальные показатели встречались в 44,4±14,8% справа и 22,2±12,4% слева во внутренних сонных артерий, в 15,6±10,8% справа и 26,7±13,2% слева в бассейне позвоночных артерий. Хотя достоверно чаще отклонения от нормы по эластическим свойствам артерий (снижения и повышения свойств) было отмечено в бассейне внутренней сонной артерии слева в основной группе. В бассейне же позвоночных артерий справа и слева, а также в бассейне внутренней сонной артерии справа по эластическим свойствам артерий достоверных различий между двумя группами не установлено (табл. 3).

Таблица 4. Сравнительная характеристика показателей скорости быстрого наполнения Ом/с, скорости медленного кровенаполнения Ом/с, модуля упругости по результатам РЭГ у детей младшего школьного возраста, воспитывающихся в учреждениях социальной сферы для несовершеннолетних, перенесших хроническую гипоксию плода

Дети	Показатели РЭГ											
	Vб (Ом/с)				Vм (Ом/с)				MV (%)			
	FMD	FMS	OMD	OMS	FMD	FMS	OMD	OMS	FMD	FMS	OMD	OMS
с ХВУГ	Группа основная (45)											
	1,92 ±0,13*	1,83 ±0,16*	1,62 ±0,24*	1,52 ±0,25	0,95 ±0,13*	0,91 ±0,14*	0,66 ±0,17	0,75 ±0,2	17,25 ±3,46	16,7 ±3,05	18,68 ±3,75	18,86 ±2,44
без ХВУГ	Группа сравнения (30)											
	2,31 ±0,22	2,25 ±0,17	1,49 ±0,15	1,55 ±0,2	1,27 ±0,18	1,23 ±0,16	0,73 ±0,15	0,74 ±0,16	17,24 ±2,15	17,94 ±2,42	19,84 ±5,02	18,25 ±2

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

Как видно из табл. 4, в основной группе наблюдения показатель скорости быстрого кровенаполнения в отведениях FMD и FMS достоверно ниже (p<0,05), а в отведении OMD

достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем в группе сравнения. По отведению OMS достоверных различий показателя V6 обнаружено не было ( $p \geq 0,05$ ). Значения скорости кровенаполнения составили: V6 в отведении FMD –  $1,92 \pm 0,13$  Ом/с, в FMS –  $1,83 \pm 0,16$  Ом/с, в OMD –  $1,62 \pm 0,24$  Ом/с, в OMS –  $1,52 \pm 0,25$  Ом/с; Vm в отведении FMD –  $0,95 \pm 0,13$  Ом/с, в FMS –  $0,91 \pm 0,14$  Ом/с, в OMD –  $0,66 \pm 0,17$  Ом/с, в OMS –  $0,75 \pm 0,2$  Ом/с. В то время как значение показателя скорости медленного наполнения в отведениях FMD и FMS достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) в основной группе, чем группе сравнения, а в отведениях OMD и OMS значение показателя Vm достоверно не различается ( $p \geq 0,05$ ). Средние значения показателей скорости кровенаполнения составили: V6 в отведении FMD –  $2,31 \pm 0,22$  Ом/с, в FMS –  $2,25 \pm 0,17$  Ом/с, в OMD –  $1,49 \pm 0,15$  Ом/с, и в OMS –  $1,55 \pm 0,2$  Ом/с; Vm в отведении FMD –  $1,27 \pm 0,18$  Ом/с, в FMS –  $1,23 \pm 0,16$  Ом/с, в OMD –  $0,73 \pm 0,15$  Ом/с, и в OMS –  $0,74 \pm 0,16$  Ом/с.

Модуль упругости у детей с ХВУГ в отведениях FMD, FMS, OMD и OMS составил  $17,25 \pm 3,46\%$ ,  $16,7 \pm 3,05\%$ ,  $18,68 \pm 3,75\%$  и  $18,86 \pm 2,44\%$  соответственно. Показатели модуля упругости в группе сравнения в отведении FMD не превышали –  $17,24 \pm 2,15\%$ , в FMS –  $17,94 \pm 2,42\%$ , в OMD –  $19,84 \pm 5,02\%$  и в OMS –  $18,25 \pm 2\%$ . Достоверных различий по значению показателя МУ во всех отведениях (FMD и FMS, OMD и OMS) между двумя группами не выявлено ( $p \geq 0,05$ ).

У детей группы сравнения в бассейне внутренних сонных артерий нормальное пульсовое кровенаполнение регистрировалось в  $70 \pm 16,7\%$  справа и  $80 \pm 14,6\%$  слева, а в бассейне позвоночных артерий в  $60 \pm 17,9\%$  справа и слева, что достоверно чаще, чем в основной группе наблюдения ( $p < 0,05$ ). Снижение пульсового кровенаполнения отмечалось в бассейне внутренних сонных артерий справа в  $30 \pm 16,7\%$  и слева  $20 \pm 14,6\%$ . В бассейне позвоночных артерий справа снижение пульсового кровенаполнения определялось у  $40 \pm 17,9\%$  и слева у  $40 \pm 17,9\%$  (табл. 5).

Таблица 5. Сравнительная характеристика показателей пульсового кровенаполнения и асимметрии кровенаполнения по результатам РЭГ у детей младшего школьного возраста, воспитывающихся в учреждениях социальной сферы для несовершеннолетних, перенесших хроническую гипоксию плода

Дети	Доля детей по показателям РЭГ (%)							
	Значение	Пульсовое кровенаполнение				Асимметрия кровенаполнения		
		Бассейн внутренних сонных артерий		Бассейн позвоночных артерий		Значение	Бассейн внутренних сонных артерий	Бассейн позвоночных артерий
Справа	Слева	Справа	Слева					
с ХВУГ	Группа основная (45)							
	Норма	$37,8 \pm 14,5$	$37,8 \pm 14,5$	$37,8 \pm 14,5$	$33 \pm 14,1$	Норма	$26,7 \pm 13,2$	$15,6 \pm 10,8$
	Снижено	$62,2 \pm 14,5^*$	$62,2 \pm 14,5^*$	$62,2 \pm 14,5$	$66,7 \pm 14,1^*$	Значительно	$40 \pm 14,6^*$	$68,9 \pm 13,8^*$
без ХВУГ	Группа сравнения (30)							
	Норма	$70 \pm 16,7$	$80 \pm 14,6$	$60 \pm 17,9$	$60 \pm 17,9$	Норма	$30 \pm 16,7$	$30 \pm 16,7$
	Снижено	$30 \pm 16,7$	$20 \pm 14,6$	$40 \pm 17,9$	$40 \pm 17,9$	Значительно	$10 \pm 11$	$40 \pm 17,9$

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

Доля детей основной группы наблюдения, у которых было выявлено снижение пульсового кровенаполнения в бассейне внутренних сонных артерий справа и слева превышало  $62,2 \pm 14,5\%$ , а в бассейне позвоночных артерий справа  $62,2 \pm 14,5\%$ , а слева  $66,7 \pm 14,1\%$ , что достоверно чаще, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). При этом нормальные значения пульсового кровенаполнения отмечалось у  $37,8 \pm 14,5\%$  справа и слева в бассейне внутренних сонных артерий, у  $37,8 \pm 14,5\%$  справа и  $33 \pm 14,1\%$  слева в бассейне позвоночных артерий, что достоверно реже, чем в группе сравнения (табл. 5). В основной группе достоверно чаще определялось снижение пульсового кровенаполнения в бассейне внутренних сонных артерий справа, чем в группе сравнения. В бассейне позвоночных артерий достоверно чаще отмечается снижение пульсового кровенаполнения лишь слева, справа же достоверных различий не выявлено.

Установлено, что в основной группе значительная асимметрия кровенаполнения в бассейне внутренних сонных артерий определялась в  $40 \pm 14,6\%$  случаев, малая в  $33,3 \pm 14,1\%$ . Нормальные значения встречались в  $26,7 \pm 13,2\%$ . В бассейне позвоночных артерий значительная асимметрия определялась у  $68,9 \pm 13,8\%$  обследованных, малая у  $15,6 \pm 10,8\%$ . Нормальные значения наблюдались у  $15,6 \pm 10,8\%$  воспитанников. В группе сравнения в бассейне позвоночных артерий значительная асимметрия выявлялась в  $40 \pm 17,9\%$ , малая в  $30 \pm 16,7\%$ , норма у  $30 \pm 16,7\%$  случаев. При этом значительная асимметрия кровенаполнения в бассейне внутренних сонных артерий встречалась в  $10 \pm 11\%$ , малая в  $60 \pm 17,9\%$ , а в пределах нормы в  $30 \pm 16,7\%$  случаев. В основной

группе достоверно чаще отмечалась асимметрия кровенаполнения по обоим бассейнам внутренних сонных артерий и позвоночных артерий, нежели чем в группе сравнения (табл. 5).

Повышение тонуса артерий распределения выявлялось в бассейне внутренних сонных артерий справа и слева у  $13,3\pm 12,4\%$  пациентов группы сравнения (табл. 6). Также в бассейне позвоночных артерий у  $13,3\pm 12,4\%$  справа и слева. Снижение тонуса в бассейне внутренних сонных артерий справа и слева наблюдалось у  $20\pm 14,6\%$ , в бассейне позвоночных артерий у  $13,3\pm 12,4\%$  справа и слева. Нормальный тонус распределения определялся в бассейне внутренних сонных артерий справа и слева у  $66,7\pm 17,2\%$  детей, в бассейне позвоночных артерий у  $73,3\pm 16,1\%$  справа и слева. В то время как в основной группе наблюдения повышенный тонус артерий распределения определялся в  $40,2\pm 14,6\%$  случаев справа и  $44,4\pm 14,8\%$  слева в бассейне внутренних сонных артерий, в  $17,8\pm 11,4\%$  справа и  $26,7\pm 13,2\%$  слева в бассейне позвоночных артерий. Сниженный тонус распределения встречался в  $17,8\pm 11,4\%$  справа и  $8,9\pm 8,5\%$  слева в бассейне внутренних сонных артерий, в  $26,7\pm 13,2\%$  справа и  $17,8\pm 11,4\%$  слева в бассейне позвоночных артерий. Нормальный тонус определялся в  $42,2\pm 14,7\%$  справа,  $46,7\pm 14,9\%$  слева в бассейне внутренних сонных артерий, и в  $55,6\pm 14,8\%$  справа,  $55,6\pm 14,8\%$  слева в бассейне позвоночных артерий. При этом в бассейне позвоночных артерий достоверных различий по повышению или снижению тонуса артерий справа и слева между двумя группами не установлено (табл. 6).

Таблица 6. Характеристика показателей тонуса артерий распределения и тонуса артерий сопротивления по результатам РЭГ у детей младшего школьного возраста, воспитывающихся в учреждениях социальной сферы для несовершеннолетних, перенесших хроническую гипоксию плода

Дети	Доля детей по показателям РЭГ (%)								
	Значение	Тонус артерий распределения				Тонус артерий сопротивления			
		Бассейн внутренних сонных артерий		Бассейн позвоночных артерий		Бассейн внутренних сонных артерий		Бассейн позвоночных артерий	
		Справа	Слева	Справа	Слева	Справа	Слева	Справа	Слева
с ХВУГ	Группа основная (45)								
	Норма	$42,2\pm 14,7$	$46,7\pm 14,9$	$55,6\pm 14,8$	$55,6\pm 14,8$	$37,8\pm 14,5$	$33,3\pm 14,1$	$44,4\pm 14,8$	$44,4\pm 14,8$
	Повышено	$40,2\pm 14,6^*$	$44,4\pm 14,8^*$	$17,8\pm 11,4$	$26,7\pm 13,2$	$40\pm 14,6^*$	$48,9\pm 14,9^*$	$46,7\pm 14,9^*$	$44,4\pm 14,8$
	Снижено	$17,8\pm 11,4$	$8,9\pm 8,5$	$26,7\pm 13,2$	$17,8\pm 11,4$	$22,2\pm 12,4$	$17,8\pm 11,4$	$8,9\pm 8,5$	$11,1\pm 9,4$
без ХВУГ	Группа сравнения (30)								
	Норма	$66,7\pm 17,2$	$66,7\pm 17,2$	$73,3\pm 16,1$	$73,3\pm 16,1$	$73,3\pm 16,1$	$66,7\pm 17,2$	$73,3\pm 16,1$	$56,7\pm 18,1$
	Повышено	$13,3\pm 12,4$	$13,3\pm 12,4$	$13,3\pm 12,4$	$13,3\pm 12,4$	$13,3\pm 12,4$	$20\pm 14,6$	$13,3\pm 12,4$	$30\pm 16,7$
	Снижено	$20\pm 14,6$	$20\pm 14,6$	$13,3\pm 12,4$	$13,3\pm 12,4$	$13,3\pm 12,4$	$13,3\pm 12,4$	$13,3\pm 12,4$	$13,3\pm 12,4$

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

В группе сравнения повышенный тонус артерий сопротивления отмечался в бассейне внутренних сонных артерий у  $13,3\pm 12,4\%$  справа и  $20\pm 14,6\%$  слева. В бассейне позвоночных артерий у  $13,3\pm 12,4\%$  справа и  $30\pm 16,7\%$  слева. Сниженный тонус артерий сопротивления в бассейне внутренних сонных артерий регистрировался у  $13,3\pm 12,4\%$  справа и слева, также и в бассейне позвоночных артерий у  $13,3\pm 12,4\%$  справа и слева. В пределах нормы тонус артерий сопротивления в бассейне внутренних сонных артерий определялся у  $73,3\pm 16,1\%$  справа и  $66,7\pm 17,2\%$  слева и в бассейне позвоночных артерий у  $73,3\pm 16,1\%$  справа и  $56,7\pm 18,1\%$  слева (табл. 6). В то время как в основной группе наблюдения нормальный тонус артерий сопротивления выявлялся в бассейне внутренних сонных артерий у  $37,8\pm 14,5\%$  справа и  $33,3\pm 14,1\%$  слева, в бассейне позвоночных артерий у  $44,4\pm 14,8\%$  справа и слева. Повышенный тонус в бассейне внутренних сонных артерий встречался у  $40\pm 14,6\%$  справа и  $48,9\pm 14,9\%$  слева. В бассейне позвоночных артерий регистрировался у  $46,7\pm 14,9\%$  справа и  $44,4\pm 14,8\%$  слева. Снижение тонуса в бассейне внутренних сонных артерий встречались у  $22,2\pm 12,4\%$  справа,  $17,8\pm 11,4\%$  слева, и в бассейне позвоночных артерий у  $8,9\pm 8,5\%$  справа,  $11,1\pm 9,4\%$  слева. Повышение тонуса артерий сопротивления в бассейне внутренних сонных артерий справа и слева достоверно чаще выявлено в основной группе, чем в группе сравнения. Также было выявлено достоверно чаще повышение тонуса артерий сопротивления в бассейне позвоночных артерий справа у детей основной группы, хотя при этом по показателю  $V_m$  в отведениях OMD и OMS достоверных различий не выявлено. Слева по снижению или повышению тонуса артерий сопротивления в бассейне позвоночных артерий достоверных различий нет.

## Обсуждение результатов исследования

Несмотря на то, что на современном этапе развития медицинской диагностики существует множество методик, позволяющих провести оценку состояния мозговых сосудов (транскраниальная ультразвуковая доплерография, магнитно-резонансная, позитронно-эмиссионная томографии), реоэнцефалография продолжает оставаться актуальным методом исследования при изучении и диагностике нарушений мозгового кровообращения [11, 12]. Множество проведенных исследований, использовавших данный метод обследования, направленный на выявление тех или иных особенностей церебральной гемодинамики у определенных групп как детского, так и взрослого населения, это подтверждает, включая и работу, сделанную нами. Так в исследовании Федотова Д.М., Мельковой Л.А., Грибанова А.В. (2016) были выявлены некоторые особенности межполушарной асимметрии церебрального кровотока у детей с СДВГ [14]. Они заключались в более низких значениях интенсивности кровенаполнения с РИ ниже на 2,3%, а АПЧ на 6,4% и значимом снижении показателей Vб и Vм в бассейне внутренних сонных артерий слева. Это соотносится и с нашими данными по значительной асимметрии церебрального кровотока у детей с ХВУГ, ведь обследуемый нами контингент детей, является воспитанниками социального учреждения, среди которых часто отмечается СДВГ в виду неблагоприятных социальных и биологических факторов, при этом не стоит забывать и о том, что влияние ХВУГ на формирование ЦНС в свою очередь также выражается различными проявлениями, в частности и с повышенной двигательной активностью, а иногда затрагивает и уровень умственной работоспособности. В исследовании Лапшиной Л.М. (2009) по изучению особенностей формы основного пика РЭГ-волны у детей младшего школьного возраста с диагнозом F70 было выявлено, что изменение формы пика реоэнцефалограммы (затупление и округление), которое свидетельствует о нарушении тонуса стенки кровеносных сосудов и нарушении притока артериальной крови к мозгу, является признаком снижения умственной работоспособности [5]. В нашем же исследовании напрямую фигурирует фактор, влияющий на формирование ЦНС, а именно ХВУГ, и в группе детей с наличием в анамнезе данной патологии были достоверно выявлены сниженные показатели интенсивности пульсового кровенаполнения и повышение тонуса артериальных сосудов в бассейне внутренних сонных артерий, по сравнению с детьми без каких-либо проявлений острой и хронической гипоксии. Также указывается и отсутствие нормального отведения от мозга крови, что соотносится с нашими повышенными значениями показателя венозного оттока у детей с ХВУГ.

Данные признаки РИ, межполушарной асимметрии и тонуса артериальных сосудов четко указывают на снижение уровня метаболизма при церебральной гемодинамике, что проявляется отклонениями со стороны работы ЦНС, которая в свою очередь определяет, как и умственные показатели, так и состояние эмоционально-волевой сферы [14].

Результаты исследования Глушко Ю.В. и Ершовой И.Б. (2018) в котором изучались особенности церебрального кровотока у младших школьников при стрессовой ситуации показывают, что у детей в сложной жизненной ситуации средние значения ИВО и ДКИ в бассейне внутренней сонной артерии были значительно выше, чем у детей без стрессовых влияний, а это свидетельствует о повышенном тонусе крупных артерий и вен, а также и о затруднении венозного оттока [3]. В нашем случае хоть обе группы детей и являются воспитанниками детского дома, но выявленные нами схожие особенности центральной гемодинамики у детей с ХВУГ и без ХВУГ позволяют говорить о том, что влияние данной патологии на функционально состояние ЦНС во многом отражается в склонности к более выраженным психоэмоциональным проявлениям во время стрессовых ситуаций, что и подтверждается полученными нами данными РЭГ.

## Заключение

При анализе результатов реоэнцефалографического обследования выявлены особенности церебрального кровотока, которые в основном касаются бассейна внутренних сонных артерий, у детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию плода. Им свойственно снижение интенсивности кровенаполнения, что подтверждается более низкими значениями показателей реографического индекса и более высокой частотой проявления, повышение тонуса артерий распределения и сопротивления в бассейне внутренних сонных артерий справа и слева, при более низких показателях скоростей быстрого и медленного кровенаполнения. Для таких детей характерна и выраженная межполушарная асимметрия, склонность к возникновению хронического нарушения мозгового кровообращения по ангиоспастическому типу при значениях показателей РЭГ характерных для гипертонического типа, в особенности для бассейна внутренних сонных артерий.

## Литература (references)

1. Барашнев Ю.И. Клинико-морфологическая характеристика и исходы церебральных расстройств при гипоксически-ишемических энцефалопатиях // Акушерство и гинекология. – 2000. – №5. – С. 39-42. [Barashnev YU.I. *Akusherstvo i ginekologiya*. Obstetrics and gynecology. – 2000. – N5. – P. 39-42. (in Russian)]
2. Басманова Е.Д., Перевошикова Н.К. Состояние здоровья детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей // Российский педиатрический журнал. – 2009. – №4. – С. 51-55. [Basmanova, E. D., Perevoshchikova N. K. *Rossijskij pediatricheskij zhurnal*. Russian Pediatric Journal. – 2009. – N4. – P. 51-55. (in Russian)]
3. Глушко Ю.В., Ершова И.Б. Особенности церебрального кровотока у младших школьников, оказавшихся в экстремальных условиях // Педиатрия. – 2018. – №11(155). – С. 21-26 [Glushko YU.V., Ershova I.B. *Pediatriya*. Pediatrics. – 2018. – N11(155). – P. 21-26. (in Russian)]
4. Козлова Л.В., Ильин Д.В., Романов А.В. Состояние здоровья детей в домах ребенка // Российский педиатрический журнал. – 2011. – № 5. – С. 36-39. [Kozlova L.V., Il'in D.V., Romanov A.V. *Rossijskij pediatricheskij zhurnal*. Russian Pediatric Journal. – 2011. – N5. – P. 36-39. (in Russian)]
5. Лапшина Л.М. Особенности формы основного пика РЭГ-волны, выявленные при изучении мозгового кровообращения детей младшего школьного возраста, имеющих диагноз F 70 // Вестник ЧГПУ. – 2009. – №8. – С. 261-266 [Lapshina L.M. *Vestnik Chuvashskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta im. I.Ya. Yakovleva*. Bulletin of the I. Ya. Yakovlev Chuvash State Pedagogical University. – 2009. – N8. – P. 261-266. (in Russian)]
6. Лямец Л.Л., Евсеев А.В. Методика проверки гипотезы о нормальном распределении малой выборки в фармакологических исследованиях // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2019. – Т.18, №1. – С. 55-66. [Ljames L.L., Evseev A.V. *Vestnik Smolenskoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2019. – V.18, N1. – P. 55-66. (in Russian)]
7. Морфофункциональные особенности развития детей подросткового возраста: проблемы, перспективы и пути их решения. Книга III, часть 1. Под редакцией В.Н. Шестаковой, Ю.В. Марченковой, Ж.Г. Чижовой. – Смоленск, 2020. – 514 с. [*Morfofunkcional'nye osobennosti razvitija detej podrostkovogo vozrasta: problemy, perspektivy i puti ih reshenija. Kniga III, chast' 1*. Morphofunctional features of the development of adolescent children: problems, prospects and ways to solve them. Book III, part 1. Ed. by V.N. Shestakova, Ju.V. Marchenkova, Zh.G. Chizhova. – Smolensk, 2020. – 514 p. (in Russian)]
8. Морфофункциональные особенности развития детей подросткового возраста: проблемы, перспективы и пути их решения. Книга III, часть 2. Под редакцией В.Н. Шестаковой, Ю.В. Марченковой, Ж.Г. Чижовой. – Смоленск, 2020. – 514 с. [*Morfofunkcional'nye osobennosti razvitija detej podrostkovogo vozrasta: problemy, perspektivy i puti ih reshenija. Kniga III, chast' 2*. Morphofunctional features of the development of adolescent children: problems, prospects and ways to solve them. Book III, part 2. Ed. by V.N. Shestakova, Ju.V. Marchenkova, Zh.G. Chizhova. – Smolensk, 2020. – 344 p. (in Russian)]
9. Особенности развития детей на всех этапах онтогенеза и современные подходы к оказанию помощи детям с речевыми нарушениями // Под редакцией проф. Шестаковой В.Н, Коновой С.Р., Чижовой Ж.Г., Сосина Д.В., Давыдовой Н.В., Козиевой Л.Г. – Смоленск, 2020. – 472 с. [*Osobennosti razvitiya detej na vsekh etapah ontogeneza i sovremennye podhody k okazaniyu pomoshchi detyam s rechevymi narusheniyami*. Features of children's development at all stages of ontogenesis and modern approaches to helping children with speech disorders. // Ed. by V.N. Shestakova, S.R. Konova, Zh.G. Chizhova, D.V. Sosin, N.V. Davydova, L.G. Kozyreva. – Smolensk, 2020. – 472 p. (in Russian)]
10. Здоровье детей подросткового возраста. Пути его укрепления и сохранения. Книга IV, часть I. // Под редакцией Шестаковой В. Н., Чижовой Ж. Г., Сосина Д. В., Давыдовой Н. В. – Смоленск, 2021. – 488 с. [*Zdorov'ye detej podrostkovogo vozrasta. Puti ego ukrepleniya i sohraneniya. Kniga IV, chast' I*. Health of adolescent children. Ways to strengthen and preserve it. Book IV, part I. // Ed. by V. N Shestakova., Zh. G. Chizhova., D. V. Sosin., N. V. Davydova. – Smolensk, 2021. – 488 p. (in Russian)]
11. Полухина Е.В., Глазун Л.О. Реографические методы исследования сосудистой системы. Хабаровск, 2006. – 97 с. [Polukhina E.V., Glazun L.O. *Reograficheskie metody issledovaniya sosudistoj sistemy*. Rheographic methods of vascular wall examination. Khabarovsk, 2006. – 97 p. (in Russian)]
12. Поскотинова Л.В., Каменченко Е.А. Показатели реоэнцефалограммы покоя у здоровых подростков 15-17 лет на европейском севере // Экологическая физиология. Экология человека. 2011 – №9. – С. 36-44 [Poskotinova L.V., Kamenchenko E. A. *Ekologicheskaya fiziologiya. Ekologiya cheloveka*. Ecological physiology. Human ecology. – 2009. – N9. – P. 36-44 (in Russian)]
13. Ронкин М.А., Иванов Л.Б. Реография к клинической практике. – М.: Научно-медицинская фирма МБН. – 1997. – 403 с. [Ronkin M.A., Ivanov L.B. *Reografija k klinicheskoj praktike*. Rheography for clinical practice.– 1997. – 403 p. (in Russian)]

14. Федотов Д.М., Мелькова Л.А., Грибанов А.В. Возрастные особенности межполушарной асимметрии мозгового кровотока у детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью // Экология человека. Ментальная экология. – 2016. – №2. – С. 13-17 [Fedotov D.M., Melkova L.A., Griбанov A.V. *Ekologiya cheloveka. Mental'naya ekologiya*. Human ecology. Mental ecology. – 2016. – N2. – P. 13-17 (in Russian)]
15. Юшманова Л.С., Совершаева С.Л. Кровоснабжение мозга в бассейне сонных артерий у нормо- и гипотензивных лиц юношеского возраста // Медицинские науки. – 2014. – №10. – С. 189-192 [Yushmanova L.S., Makeshaeva S.L. *Medicinskie nauki*. Medical sciences. – 2014. – N10. – P. 189-192 (in Russian)]
16. Ярулин Х.Х. Клиническая реоэнцефалография. – М.: Медицина, 1983. – 271 с. [Yarullin H.H. *Klinicheskaya reoencefalografiya*. Clinical rheoencephalography. – 1983. – 271 p. (in Russian)]

### Информация об авторах

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

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

*Сосин Денис Владимирович* – доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: pediatsrgma@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, заведующий научно-исследовательским центром. E-mail: hypoxia@yandex.ru

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

*Индюкова Екатерина Дмитриевна* – студентка педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tana1968dima1969@yandex.ru

*Лямец Леонид Леонидович* – кандидат технических наук, доцент, заведующий кафедрой физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: LLL190965@yandex.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 07.12.2023

Принята к печати 15.03.2024

УДК 616.8-001.8-053.2:371.95

3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.1.12 EDN: KMIPHX

**ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ КОНТРОЛЯ УРОВНЯ СТРЕССА У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА, ВОСПИТЫВАЮЩИХСЯ В УЧРЕЖДЕНИЯХ СОЦИАЛЬНОЙ СФЕРЫ, ПЕРЕНЕСШИХ ХРОНИЧЕСКУЮ ВНУТРИУТРОБНУЮ ГИПОКСИЮ ПЛОДА****© Сосин Д.В., Удовенко А.А., Шестакова В.Н., Евсеев В.А., Глушченко В.А., Индюкова Е.Д., Волкова Е.А., Лямец Л.Л.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

**Цель.** Изучить особенности психофизиологического состояния центральной нервной системы с использованием «Системы контроля уровня стресса» у детей младшего школьного возраста из учреждений социальной сферы, перенесших хроническую гипоксию в антенатальном периоде.

**Методика.** Были обследованы дети в возрасте 7-11 лет, проживающие в учреждении социальной сферы (n=75). Из них 45 сформировали основную группу, в которую вошли дети с хронической внутриутробной гипоксией плода, остальные 30 детей младшего школьного возраста составили группу сравнения, которые не испытывали хронической гипоксии во время беременности матери. Исследование проводилось с использованием программного модуля «Системы контроля уровня стресса», предназначенного для психофизиологического исследования, включающего предъявление визуальных стимулов и измерение скорости реакции, определения функциональной готовности, в составе аппаратно-программного комплекса «Здоровье-Экспресс». Статистический анализ проводили с использованием прикладных программ на персональном компьютере.

**Результаты.** В результате обследования установлено, что в группе детей, перенесших хроническую гипоксию плода в антенатальном периоде, среднее значение функционального уровня системы центральной нервной системы, устойчивости реакции и функциональных возможностей достоверно ниже, чем в группе сравнения ( $p=0,01$ ). У детей группы сравнения показатели функционального уровня центральной нервной системы, устойчивости реакции и уровня функциональных возможностей чаще выше, чем в основной группе, и выше средних величин, в то время как в основной группе наблюдения показатели ниже средних и низких величин. Выше среднего уровня устойчивость реакции достоверно чаще встречалась в группе сравнения ( $p=0,01$ ), при этом низкая устойчивость реакции достоверно чаще выявлялась в основной группе ( $p=0,03$ ).

**Заключение.** Выявленные особенности при использовании «Системы контроля уровня стресса» у детей с хронической внутриутробной гипоксией плода, свидетельствуют о более низком уровне возбудимости центральной нервной системы, что выражается в снижении произвольной реакции у таких детей. Более низкие значения в совокупности с более высокой частотой по низкой устойчивости реакций демонстрируют недостаточную устойчивость функционального состояния ЦНС среди детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, выражающуюся в более сильных колебаниях внимания. Уровень функциональных возможностей при сниженных средних значениях с одновременно выраженной частотой низких показателей данной категории детей, свидетельствует о более низкой работоспособности их нервной системы и нарушении адаптационных возможностей.

**Ключевые слова:** дети младшего школьного возраста, хроническая внутриутробная гипоксия плода, показатели уровня стресса, сенсомоторные реакции

**INDICATORS OF THE STRESS LEVEL CONTROL SYSTEM IN PRIMARY SCHOOL-AGE CHILDREN WHO HAVE SUFFERED CHRONIC INTRAUTERINE FETAL HYPOXIA AND WERE BROUGHT UP IN SOCIAL INSTITUTIONS****Sosin D.V., Udoenko A.A., Shestakova V.N., Evseev A.V., Glushchenko V.A., Indukova E.D., Volkova E.A., Lyamets L.L.***Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*

### Abstract

**Objective.** To study the features of the psychophysiological state of the central nervous system using the "Stress level control system" in primary school-age children from social institutions who have suffered chronic hypoxia in the antenatal period.

**Methods.** Children aged 7-11 years living in a social institution were examined (n=75). Of these, 45 formed the main group, which included children with chronic intrauterine fetal hypoxia, the remaining 30 primary school-age children formed a comparison group that did not experience chronic hypoxia during the mother's pregnancy. The study was conducted using the software module "Stress level control system", designed for psychophysiological research, including the presentation of visual stimuli and measurement of reaction speed, determination of functional readiness, as part of the hardware and software complex «Health-Express». Statistical analysis was carried out using application programs on a personal computer.

**Results.** As a result of the examination, it was found that in the group of children who underwent chronic intrauterine hypoxia in the antenatal period, the average value of the functional level of the central nervous system, reaction stability and functional capabilities was significantly lower than in the comparison group ( $p=0.01$ ). In children of the comparison group, the indicators of the functional level of the central nervous system, reaction stability and the level of functional capabilities are more often higher than in the main group and above average values, while in the main observation group the indicators are below average and low values. Above the average level, reaction stability was significantly more common in the comparison group ( $p=0.01$ ), while low reaction stability was significantly more common in the main group ( $p=0.03$ ).

**Conclusions.** The revealed features when using the "Stress level control system" in children with chronic intrauterine fetal hypoxia indicate a lower level of excitability of the central nervous system, which is expressed in a decrease in voluntary reaction in such children. Lower values combined with a higher frequency for low stability of reactions demonstrate insufficient stability of the functional state of the central nervous system among children who have suffered chronic intrauterine hypoxia, expressed in stronger fluctuations in attention. The level of functional capabilities at reduced average values with a simultaneously pronounced frequency of low indicators of this category of children indicates a lower efficiency of their nervous system and a violation of adaptive capabilities.

**Keywords:** primary school children, chronic intrauterine fetal hypoxia, stress level indicators, sensorimotor reactions

### Введение

Количество детей, поступающих в детские дома, остается высоким, даже не смотря на различные меры поддержки семей со стороны государства, в связи с чем, состояние здоровья данного контингента детей является одной из актуальных проблем в педиатрии [1]. Из-за того, что процессы роста и развития у воспитанников детского дома протекают на фоне неблагоприятных социально-биологических факторов, на первое место встает их нервно-психическое здоровье, которое всегда отвечает первым на любое негативное воздействие [2]. Как известно, одним из основополагающих факторов, влияющих на состояние центральной нервной системы, является внутриутробная гипоксия, которая реализуется постгипоксическим состоянием и клинически проявляется не только в раннем периоде, но и в виде отдаленных последствий в более позднем возрасте [3, 4]. При этом именно хроническая внутриутробная гипоксия, в силу своего длительного воздействия и включения внутриутробных компенсаторных механизмов, способствует развитию некоторых особенностей формирования психологической и эмоционально-волевой сферы ребенка [3, 7].

Нарушение нейродинамических процессов приводит к проблемам в данных сферах ребенка, сигнализируя о возможности срыва адаптационных механизмов, что в свою очередь приводит к функциональным патологиям со стороны отдельных органов и систем [5]. Это обосновано и тем, что адаптация к различным условиям внешней среды, физическое и нервно-психическое развитие напрямую зависит от функционального состояния центральной нервной системы [9]. Работоспособность центральной нервной системы отвечает за своевременную и должную степень активации систем организма, которые необходимо задействовать при определенных видах деятельности, что характеризует уже общее функциональное состояние.

Способность центральной нервной системы быстро организовывать оптимальную функциональную систему, а также удерживать ее состояние, связана с особенностями протекания нервных процессов. Оценить это позволяют временные показатели сенсомоторных реакций,



которые также определяют индивидуально-типологические особенности, что позволяет их рассматривать как интегральные показатели функционального состояния центральной нервной системы [3]. Для детей из детских домов подобная характеристика является довольно важным аспектом, так как среди них высока частота перинатальной патологии, одной из которых является хроническая внутриутробная гипоксия (ХВУГ). Длительно протекающая гипоксия плода вызывает ряд патологических изменений, большую роль среди которых играют цереброваскулярная дисфункция и развитие сосудистой дистрофии, что находит свое отражение в церебральной гемодинамике, а значит, и функции ЦНС [1]. Использование определения временных показателей сенсомоторных реакций как одного из объективных психофизиологических методов позволяет довольно эффективно выявить некоторые особенности функционального состояния центральной нервной системы у детей, перенесших хроническую гипоксию плода в антенатальном периоде, что важно учитывать при проведении профилактических и реабилитационных мероприятий для подобного детского населения.

Цель исследования – изучить особенности психофизиологического состояния центральной нервной системы с использованием «Системы контроля уровня стресса» у детей младшего школьного возраста из учреждений социальной сферы, перенесших хроническую гипоксию в антенатальном периоде.

## Методика

Исследование проводилось с использованием программного модуля «Системы контроля уровня стресса» (СКУС), предназначенного для психофизиологического исследования, включающего предъявление визуальных стимулов и измерение скорости реакции, определения функциональной готовности, в составе аппаратно-программного комплекса (АПК) «Здоровье-Экспресс». Обследовано 75 детей в возрасте 7-11 лет, проживающих в учреждении социальной сферы. Из них 45 сформировали основную группу, которые в антенатальном периоде испытывали хроническую гипоксию, остальные 30 детей младшего школьного возраста составили группу сравнения, которые не имели в анамнезе хронической гипоксии в антенатальном периоде. Измерения проводились в состоянии физического и эмоционального покоя, положении сидя. Тест состоял из 120 измерений времени реакции, с интервалами подачи сигнала в 1-3 с, продолжительностью 5-7 мин. Полученные 120 величин времени реакции распределялись по классам с интервалом 20 мс: 101-120 мс, 121-140 мс, 141-160 мс и т.д., после чего строилась вариационная кривая, отражающая особенности распределения временных реакций, которая и является предметом анализа. Характеристика функционального состояния центральной нервной системы проводилась на основании трех количественных показателей, отражающих различные стороны теоретически возможных вариантов форм полученной кривой: функциональный уровень системы (ФУС), устойчивость реакции (УР), уровень функциональных возможностей (УФВ). Являясь простым и одновременно точным нейрофизиологическим показателем время сенсомоторных реакций, отражает нейродинамические свойства нервной системы, общий уровень работоспособности и активности центральной нервной системы.

При проведении статистического анализа для автоматизации статистических вычислений использовался табличный процессор Microsoft Excel 2016. Для количественных оценок центральных тенденций статистических распределений анализируемых выборок использовались средние значения. Проверка нормальности выборок осуществлялась при помощи критерия согласия хи-квадрат (Пирсона) и критерий Колмогорова-Смирнова [8, 10]. Для сравнения выборочных средних использовался t-критерий Стьюдента [10]. Проверка статистических гипотез проводилась на уровне значимости 0,05.

## Результаты исследования и их обсуждение

Доказано, что в группе детей с хронической гипоксией плода в антенатальном периоде среднее значение функционального уровня системы центральной нервной системы составляло  $71,54 \pm 15,56$  с-2, что достоверно ниже ( $p < 0,05$ ), чем в группе сравнения, у которой данный показатель соответствовал  $102,74 \pm 13,97$  с-2 (табл. 1). В этой группе наблюдения среднее значение устойчивости реакции не превышало  $4,55 \pm 1,12$  с-1, что достоверно ниже ( $p < 0,05$ ), чем в группе сравнения, у которой эти результаты не превышали  $6,91 \pm 1,22$  с-1. У них показатель уровня функциональных возможностей при выявленном среднем значении  $22,11 \pm 5,50$  с-2 достоверно

ниже ( $p < 0,05$ ), чем в группе сравнения, у которой значение данного показателя выше  $34,97 \pm 6,61$  с-2. Функциональный уровень системы в основной группе достоверно чаще был ниже средних и низких величин чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

Таблицы 1. Показатели функционального уровня системы (ФУС), устойчивости реакции (УР) и уровня функциональных возможностей (УФВ) у детей младшего школьного возраста, воспитывающихся в учреждениях социальной сферы, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию плода

Дети	Показатели системы контроля уровня стресса (СКУС)		
	ФУС (с-2)	УР (с-1)	УФВ (с-2)
с ХВУГ	Основная группа (45 детей)		
	$71 \pm 15,56^*$	$4,55 \pm 1,12^*$	$22,11 \pm 5,50^*$
без ХВУГ	Группа сравнения (30 детей)		
	$102,74 \pm 13,97$	$6,91 \pm 1,22$	$34,97 \pm 6,61$

Примечание: \* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателей между двумя группами

Одновременно с этим в группе сравнения функциональный уровень системы чаще достоверно выше среднего уровня ( $p < 0,05$ ), но не выявлено высоких и средних величин ( $p \geq 0$ ). Выше среднего уровня устойчивость реакции достоверно чаще встречалась в группе сравнения ( $p < 0,05$ ), чем в основной группе (табл. 2). При этом низкая устойчивость реакции достоверно чаще встречалась в основной группе ( $p < 0,05$ ). По частоте встречаемости высокой, средней и ниже среднего реакции устойчивости достоверных различий не установлено ( $p \geq 0$ ).

Таблица 2. Доля детей младшего школьного возраста, воспитывающихся в учреждениях социальной сферы, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию плода с различными вариантами программного модуля «Системы контроля уровня стресса»

Дети	Доля детей с различными вариантами при исследовании системы контроля уровня стресса (СКУС)			
	Уровень показателя	ФУС, %	УР, %	УФВ, %
с ХВУГ	Основная группа (45 детей)			
	Высокий	$15,6 \pm 10,8$	$20 \pm 11,9$	$8,9 \pm 8,5$
	Выше среднего	$15,6 \pm 10,8$	$15 \pm 10,8$	$26 \pm 13,2$
	Средний	$20,0 \pm 11,9$	$15 \pm 10,8$	$24 \pm 12,8$
	Ниже среднего	$35,6 \pm 14,3^*$	$31 \pm 13,8$	$26 \pm 13,2$
без ХВУГ	Группа сравнения (30 детей)			
	Высокий	$16,6 \pm 13,6$	$16,7 \pm 13,6$	$13,3 \pm 12,4$
	Выше среднего	$36,7 \pm 17,6^*$	$36,7 \pm 17,6^*$	$20 \pm 14,6$
	Средний	$33,3 \pm 17,2$	$30 \pm 16,7$	$53 \pm 18,2^*$
	Ниже среднего	$13,3 \pm 12,4$	$16,7 \pm 13,6$	$13,3 \pm 12,4$
	Низкий	0	0	0

Примечание: \* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателей между двумя группами

Средний уровень функциональных возможностей достоверно чаще наблюдался в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Параллельно с этим, низкий уровень функциональных возможностей достоверно чаще определялся в основной группе ( $p < 0,05$ ). Такие уровни как высокий, выше среднего и ниже среднего по частоте встречаемости достоверных различий не дали ( $p \geq 0$ ).

Модуль «Система контроля уровня стресса» входит в состав АПК «Здоровье-экспресс» и предназначен для проведения психофизиологического исследования, которое направлено на диагностику функционального состояния ЦНС. В результате проведенного нами исследования с применением СКУС, было выявлено, что дети, пережившие хроническую гипоксию в антенатальном периоде, имеют более низкие значения показателей ФУС, УР и УФВ, чем дети без ХВУГ. Если сопоставлять данные нашей работы с другими исследованиями, то наиболее схожие результаты имеются при обследовании детей подросткового возраста. Так в исследовании Киреевой Д.Д., Решетовой С.В., Ильинской А.А. и др. (2020), при определении особенностей психофизиологического состояния ЦНС у подростков в возрасте 15-17 лет, показатель УФВ был у 21,9% выше среднего и у 38,9% ниже среднего, что говорит о недостаточной работоспособности нервной системы, а показатель ФУС у 43,9% был определен как ниже среднего и у 76,9% как близкий к низкому [6]. УР показала, что треть подростков имеет ухудшение процессов внимания и обучаемости.

Похожая картина наблюдается и в работе Николаевой Е.Н., Гуляевой Н.А., Колосовой О.Н. (2018), где приводятся результаты оценки функционального состояния ЦНС по параметрам зрительно-моторной реакции у подростков [9]. В ходе этого исследования было установлено, что на основании определяемых показателей СКУС во всех исследуемых группах более половины подростков имеют низкий функциональный уровень ЦНС. Авторы данных работ связывают полученные результаты с резким возрастанием учебной нагрузки при возникновении несоответствия между психофизиологическими возможностями организма и предъявляемыми требованиями [6]. Но ни в одной работе не рассматривались особенности психофизиологического состояния центральной нервной системы с использованием СКУС у детей младшего школьного возраста из учреждений социальной сферы, перенесших хроническую гипоксию в антенатальном периоде.

По своей сути функциональное состояние нервной системы представляет собой многоуровневую систему, которая объединяет психические, вегетативные и нейроэндокринные компоненты [9]. В связи с этим, во время адаптации регулирующая деятельность ЦНС сопровождается определенной вегетативной активацией при мобилизации функциональных резервов организма [5]. Таким образом, уровень функциональных систем будет реализовываться в зависимости от состояния вегетативной нервной системы. Это находит отражение в исследованиях Казина Э.М., Варич Л.А., Тарасовой О.Л. и др. (2020) по изучению адаптивных способностей подростков с различными типами вегетативной регуляции [4, 5]. Нейродинамические показатели у группы подростков-симпатотоников отличались высокой степенью активации ЦНС по сравнению с группой детей с ваготоническим типом, у которых данный показатель был низким, что объяснялось сниженным уровнем энергетического обеспечения психомоторной деятельности [4, 5]. Эйтонический тип, хоть и имел средние значения по изучаемым параметрам, обладал самой высокой скоростью зрительно-моторного реагирования, тем самым отличаясь более стабильным состоянием функциональных возможностей. Это соотносится и с нашим исследованием, так как перенесенная хроническая внутриутробная гипоксия затрагивает все уровни формирования нервной системы, тем самым влияя и на процессы вегетативной регуляции, вызывая ее напряжение и истощение в различные возрастные периоды, что, исходя из выше изложенного материала, сказывается и на деятельности ЦНС.

Выявленные особенности при проведении СКУС у детей с хронической гипоксией плода, свидетельствуют о более низком уровне возбудимости центральной нервной системы, что выражается в снижении произвольной реакции у таких детей. Более высокая частота ниже среднего и низкого функционального уровня системы, с одновременно более низким ее средним значением, реже у детей без хронической внутриутробной гипоксии плода, свидетельствует о снижении пластичности центральной нервной системы, что в свою очередь приводит к снижению адаптационных возможностей организма.

Более тяжелая и длительная адаптация зачастую приводит к истощению механизмов приспособления, где уже возникают функциональные нарушения со стороны различных органов и систем. Особенно это заметно в младший школьный период, когда дети впервые сталкиваются со школьной средой [9]. Более низкие значения в совокупности с более высокой частотой по низкой устойчивости реакции показывают флюктуацию состояния ЦНС, психологическим выражением чего становятся колебания концентрации, когда дети более склонны к внешнему воздействию и не способны сохранять длительно внимание во время какой-либо деятельности, а это уже характеризует устойчивость функционального состояния ЦНС. Более низкий уровень функциональных возможностей, как по среднему значению, так и по частоте встречаемости у детей с хронической внутриутробной гипоксией, позволяет судить об их способности формировать адекватную инструкции функциональную систему мозга и достаточно длительно ее удерживать, что характеризует работоспособность центральной нервной системы.

## **Заключение**

При анализе результатов установлено, что дети младшего школьного возраста из учреждений социальной сферы для несовершеннолетних, перенесшие хроническую гипоксию плода в антенатальном периоде, имеют более низкие показатели функционального уровня системы, устойчивости реакции и уровня функциональных возможностей, что демонстрирует снижение пластичности центральной нервной системы с более низкой способностью формирования адекватной инструкции функциональной системы мозга и недостаточностью ее удержания, выражаясь в снижении адаптационных возможностей организма, низких показателях

работоспособности центральной нервной системы и высокой склонностью нарушения концентрации внимания.

Подобная деятельность характерна для учебного процесса, когда ребенок, получив определенные общие правила, должен выполнять поставленные задачи в течение строго выделенного времени. Все это указывает на то, что дети, перенесшие хроническую внутриутробную гипоксию плода, требуют особого внимания, на этапе начального образования, когда начинают закладываться внутри ребенка эмоционально-психологические основы отношения к учебному процессу, которые диктуются уровнем состояния центральной нервной системы.

## Литература (references)

1. Барашнев Ю.И. Клинико–морфологическая характеристика и исходы церебральных расстройств при гипоксически–ишемических энцефалопатиях // Акушерство и гинекология. – 2000. – №5. – С. 39-42. [Barashnev YU.I. *Akusherstvo i ginekologiya*. Obstetrics and gynecology. – 2000. – N5. – P. 39-42. (in Russian)]
2. Басманова Е. Д., Перевощикова Н. К. Состояние здоровья детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей // Российский педиатрический журнал. – 2009. – №4. – С. 51-55. [Basmanova, E. D., Perevoshchikova N.K. *Rossijskij pediatricheskij zhurnal*. Russian Pediatric Journal. – 2009. – N4. – P. 51-55. (in Russian)]
3. Глушко Ю.В., Ершова И.Б. Особенности церебрального кровотока у младших школьников, оказавшихся в экстремальных условиях // Педиатрия. – 2018. – №11(155). – С. 21-26. [Glushko YU.V., Ershova I.B. *Pediatriya*. Pediatrics. – 2018. – N11(155). – P. 21-26. (in Russian)]
4. Казин Э.М., Варич Л.А., Тарасова О.Л. и др. Комплексный психофизиологический подход к оценке адаптивных возможностей обучающихся подросткового возраста с различными типами вегетативной регуляции // Вестник Кемеровского государственного университета, 2020. – №22(2). – С. 444-454 [Kazin E.M., Varich L.A., Tarasova O.L. i dr. *Vestnik Kemerovskogo gosudarstvennogo universiteta*. Bulletin of Kemerovo State University. – 2020. – N22(2). – P. 444-454. (in Russian)]
5. Казин Э.М., Федоров А.И., Свиридова А.И. и др. Возрастные и типологические особенности адаптации школьников в условиях действия учебных и социально-оздоровительных факторов // Вестник Кемеровского государственного университета, 2015. – Т.1, №2(62). – С. 119-124 [Kazin E.M., Fedorov A.I., Sviridova A.I. i dr. *Vestnik Kemerovskogo gosudarstvennogo universiteta*. Bulletin of Kemerovo State University. – 2015. – V.1, N2(62). – P. 119-124. (in Russian)]
6. Киреев Д.Д., Решетова С.В., Ильинский А.А. и др. Исследование психофизиологического состояния центральной нервной системы с использованием системы контроля уровня стресса (СКУС) у подростков в возрасте 15-17 лет // Смоленский медицинский альманах – 2020, №2. – С. 80-84. [Kireev D.D., Reshetova S.V., Pyinskiy A.A. i dr. *Smolenskij medicinskij al'manah*. Smolensk Medical Almanac. – 2020. – N2. – P. 80-84. (in Russian)]
7. Козлова Л.В., Ильин Д.В., Романов А.В. Состояние здоровья детей в домах ребенка // Российский педиатрический журнал. – 2011. – №5. – С. 36-39. [Kozlova L.V., Il'in D.V., Romanov A.V. *Rossijskij pediatricheskij zhurnal*. Russian Pediatric Journal. – 2011. – N5. – P. 36-39. (in Russian)]
8. Лямец Л.Л., Евсеев А.В. Методика проверки гипотезы о нормальном распределении малой выборки в фармакологических исследованиях // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2019. – Т.18, №1. – С. 55-66. [Ljamec L.L., Evseev A.V. *Vestnik Smolenskoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2019. – V.18, N1. – P. 55-66. (in Russian)]
9. Николаева Е.Н., Гуляева Н.А., Колосова О.Н. Оценка функционального состояния ЦНС по параметрам зрительно–моторных реакций у подростков // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2018. – Т.20, №9. – С. 32-36. [Nikolaeva E.N., Gulyaeva N.A., Kolosova O.N. *Zhurnal nauchnyh statej «Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. Journal of scientific articles "Health and Education in the XXI century". – 2018. – V.20, N9. – P. 32-36. (in Russian)]
10. Хатит А.М., Лямец А.Л. Алгоритм проверки гипотезы о нормальном распределении исследуемого количественного признака // Смоленский медицинский альманах. – 2022. – №3. – С. 131-136. [Hatit A.M., Ljamec A.L. *Smolenskij medicinskij al'manah*. Smolensk Medical Almanac. – 2022. – N3. – P. 131-136. (in Russian)]

**Информация об авторах**

*Сосин Денис Владимирович* – доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [pediatrsgma@mail.ru](mailto:pediatrsgma@mail.ru)

*Удовенко Александр Андреевич* – аспирант кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [avr.wolf@yandex.ru](mailto:avr.wolf@yandex.ru)

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

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

*Глуценко Вероника Андреевна* – аспирант кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [vebogormistrova@gmail.com](mailto:vebogormistrova@gmail.com)

*Индюкова Екатерина Дмитриевна* – студентка педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [tana1968dima1969@yandex.ru](mailto:tana1968dima1969@yandex.ru)

*Волкова Елена Александровна* – заведующая «Центром здоровья для детей» ОГБУЗ «Детская клиническая больница» г. Смоленска. E-mail: [vl-71@yandex.ru](mailto:vl-71@yandex.ru)

*Лямец Леонид Леонидович* – кандидат технических наук, доцент, заведующий кафедрой физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [LLL190965@yandex.ru](mailto:LLL190965@yandex.ru)

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 08.01.2024

Принята к печати 15.03.2024

УДК 616-058-053.3:362.7

3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.1.13 EDN: KPCFND

**МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ПОМОЩЬ ОТДЕЛЬНЫМ КАТЕГОРИЯМ НЕБЛАГОПОЛУЧНЫХ СЕМЕЙ С ДЕТЬМИ**© Богданянц М.В.<sup>1</sup>, Безрукова Д.А.<sup>1</sup>, Шмелева А.Ю.<sup>1</sup>, Кривенко И.В.<sup>1</sup>,  
Закарьяева М.М.<sup>1</sup>, Минакова Г.М.<sup>2</sup><sup>1</sup>Астраханский государственный медицинский университет, Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121<sup>2</sup>Детская городская поликлиника №3, Россия, 414041, Астрахань, ул. Куликова, 61*Резюме*

**Цель.** Изучить категории семей, состоящих на учете в кабинете медико-социальной помощи детской поликлиники, выявить доминирующие факторы риска и оценить динамику за 2020-2022гг.

**Методика.** Применено сплошное исследование с математико-статистическим анализом показателей деятельности на основе первичной учетно-отчетной медицинской документации. Использованы табличный и графический методы, расчет абсолютных и относительных величин, обработка данных в среде электронных таблиц Microsoft Excel.

**Результаты.** Изучены категории семей, состоящих на учете в кабинете медико-социальной помощи. Установлено, что наибольшее количество семей – 73,9% от общего числа, приходится на долю семей, находящихся в трудной жизненной ситуации. На втором и третьем местах находятся семьи с опекаемыми детьми – 12,7% и семьи, находящиеся в социально опасном положении – 11,3%. Семьи с ребенком-инвалидом занимают четвертое место – 2,1%. Отмечено, что в 2022г. число неблагополучных семей сократилось в сравнении с 2021г. и 2020 г. на 11,3% и на 26,4% соответственно. Выявлены доминирующие факторы риска для детей в каждой категории семей.

**Заключение.** Медико-санитарная помощь неблагополучным семьям должна совершенствоваться, проводиться комплексно, но индивидуализировано с учетом факторов, негативно влияющих на здоровье ребенка.

*Ключевые слова:* неблагополучная семья, дети, медико-социальная помощь, категории семьи, факторы риска

**MEDICAL AND SOCIAL ASSISTANCE TO CERTAIN CATEGORIES OF DISADVANTAGED FAMILIES WITH CHILDREN**Bogdanyants M.V.<sup>1</sup>, Bezrukova D.A.<sup>1</sup>, Shmeleva A.Yu.<sup>1</sup>, Krivenko I.V.<sup>1</sup>, Zakaryayeva M.M.<sup>1</sup>,  
Minakova G.M.<sup>2</sup><sup>1</sup>Astrakhan State Medical University, 121, Bakinskaya St., 414000, Astrakhan, Russia<sup>2</sup>Children's City Polyclinic N3, 61, Kulikova St., 414041, Astrakhan, Russia*Abstract*

**Objective.** To study the categories of families registered in the medical and social assistance office of the children's polyclinic, to identify the dominant risk factors and to assess the dynamics for 2020-2022.

**Methods.** A complete study with a mathematical and statistical analysis of performance indicators based on primary accounting and reporting medical documentation was applied. Tabular and graphical methods, calculation of absolute and relative values, data processing in the Microsoft Excel spreadsheet environment were used.

**Results.** The categories of families registered in the office of medical and social assistance were studied. It was found that the largest number of families – 73.9% of the total number, falls on the share of families in a difficult life situation. Families with children under guardianship (12.7 per cent) and families at risk (11.3 per cent) occupy the second and third places. Families with a disabled child occupy the fourth place – 2.1%. It is noted that in 2022 the number of dysfunctional families decreased in comparison with 2021 and 2020 by 11.3% and 26.4% respectively. The dominant risk factors for children in each category of families were identified.

**Conclusion.** Health care for disadvantaged families should be improved, carried out comprehensively, but individualized, taking into account factors that negatively affect the health of the child.

*Keywords:* dysfunctional family, children, medical and social assistance, family categories, risk factors

## Введение

Общемировая тенденция к росту заболеваемости населения продолжает сохраняться и в двадцатых годах XXI века. Ежегодно прирост первичной заболеваемости детей в РФ составляет 5%. В связи с чем актуальными остаются вопросы прогнозирования и профилактики отклонений в состоянии здоровья, начиная с раннего детского возраста [5]. Многочисленными исследованиями отечественных и зарубежных авторов установлено достоверное влияние на здоровье детей таких внутрисемейных факторов как – возраст родителей (несовершеннолетние и пожилые), количество детей в семье (показатель детности), уровень образования, обеспеченности, занятости, конфликтности в отношениях, наличие любой формы зависимости, судимости, жестокого обращения и насилия [7].

Влияние медико-социальных факторов на формирование здоровья человека является фактом общеизвестным. Роль семьи в создании соответствующих условий для нормального роста и развития каждого без исключения индивидуума с самого рождения в настоящее время не требует доказательств. Исследования с целью изучения влияния медико-социальных факторов на заболеваемость детей из разных семей, проведенные Садовниковой Н.А. и соавторами показали, что количество отклонений в состоянии здоровья детей из неполных семей достоверно выше, чем у детей из полных семей ( $p < 0,05$ ). Уровень общей заболеваемости детей в возрасте от 1 года до 14 лет, проживающих в неполных семьях в 1,6 раза выше таковой в полных семьях. Получены доказательства влияния медико-демографического типа семьи (полная, неполная), в которой воспитывается ребенок, на формирование его здоровья [4].

На сегодняшний день существует много различных определений и классификаций типов семей. Специалисты и ученые из многих стран и областей наук: медицины, психологии, педагогики, социологии изучают проблему семьи с разных позиций. Как правило, выделяют следующие основные группы факторов, которые создают потенциальную опасность для ребенка: медико-биологические, медико-демографические, социально-экономические, социально-педагогические, социально-культурные и психолого-педагогические. Таким образом здоровье семьи и детей, в них проживающих, является комплексной, многофакторной био-медико-социо-психо-культурно-педагогической проблемой [8, 9]. Тенденциями последних десятилетий в мире и в России является рост социально-экономического неблагополучия населения, одним из проявлений которого является увеличение числа семей группы социального риска. Вместе с тем авторы отмечают отсутствие единой и четкой классификации и диагностики неблагополучной семьи, группы социального риска. Очень важным для эффективности профилактики семейного неблагополучия и минимизации его влияния на здоровье детей, проживающих в проблемных семьях, является выработка единых критериев, по которым можно определить факторы риска, группу, тип и категорию семьи [8, 11].

Основная задача педиатрической службы – сохранение здоровья детей через комплекс профилактических мероприятий, который в настоящее время предусматривает и профилактику социального, семейного неблагополучия. В основе этого направления деятельности амбулаторно-поликлинических учреждений лежит в первую очередь выявление неблагополучных семей, подлежащих учету и наблюдению специалистами КМСП. Поэтому очень важно иметь единые критерии отбора и оценки факторов риска для постановки на учет семьи с детьми (ребенком), проживание в которой, создает реальные или потенциальные угрозы здоровью и/или жизни и требует медико-социального сопровождения и помощи специалистов.

Специалисты КМСП должны уметь выделять из социума семьи из групп риска, квалифицировать характер семейных проблем, степень их проявления, прогнозировать и профилировать возможные медико-социальные и психолого-педагогические риски для здоровья ребенка. Планирование мер медико-профилактического характера при выборе соответствующего комплекса МСП осуществлять на основе индивидуализированного подхода в зависимости от категории семьи [10]. В нашей стране с этой целью в структуре медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь детскому населению, законодательно предусмотрено создание самостоятельного структурного подразделения по оказанию медико-социальной помощи детскому населению. Это отделения (кабинеты) медико-социальной помощи детям и подросткам (КМСП), которые создавались, начиная с 1999 г., в соответствии с приказом МЗ РФ №154 «О совершенствовании медицинской помощи детям подросткового возраста». За

этот достаточно короткий, но в тоже время уже более чем двадцатилетний период функционирования службы МСП в нашей стране, достигнуты определенные успехи в создании единой системы медико-социальной помощи неблагополучным семьям с детьми. Вместе с тем, по мнению ряда авторов, специалистами медицинских организаций семейный статус ребенка при оказании ему первичной медико-санитарной помощи в достаточной мере не учитывается. В существующих нормативно-правовых документах не прописаны механизмы, технологии и алгоритмы функционирования отделений МСП, что препятствует формированию единой эффективной системы медико-социальной деятельности в РФ [1, 12].

Цель исследования: Изучить категории семей, находящихся на учете в кабинете медико-социальной помощи детской городской поликлиники №3, выявить доминирующие факторы риска и оценить динамику за 2020-2022 гг.

## Методика

Применено сплошное исследование с математико-статистическим анализом показателей деятельности на основе первичной учетно-отчетной медицинской документации кабинета МСП за 2020-2022гг. Используются табличный и графический методы, расчет абсолютных и относительных величин, обработка данных в среде электронных таблиц Microsoft Excel.

## Результаты исследования и их обсуждение

Кабинет медико-социальной помощи (КМСП) создан в 2012 г. как структурное подразделение ГБУЗ АО «Детская городская поликлиника №3», функционирующее по территориальному принципу. В штаты КМСП входят заведующий кабинетом – врач-педиатр, педагоги-психологи, социальный работник, юрист. Укомплектованность кадрами составляет 100%. Деятельность КМСП осуществляется в соответствии с регламентирующими ее нормативными документами федерального и регионального уровней, Положением о кабинете и Порядком взаимодействия со всеми внутриучрежденческими и ведомственными структурами, утвержденными приказами главного врача поликлиники. Установлено, что в КМСП учет неблагополучных семей, подлежащих выявлению и медико-социальному сопровождению, проводится по 4 категориям. К первой категории отнесены семьи, находящиеся в социально опасном положении. Это семьи с резко выраженными внутрисемейными конфликтами и склонные к применению насилия; семьи с детьми, проживающие в антисанитарных условиях; семьи, где оба или один из родителей злоупотребляют алкоголем или психоактивными веществами.

Вторую категорию составляют семьи, находящиеся в трудной жизненной ситуации. Это семьи: многодетные, неполные, малообеспеченные, где родители несовершеннолетние, имеющие судимость, инвалидность. Семьи с ребенком-инвалидом, с опекаемыми детьми выделены в отдельные категории – третью и четвертую, соответственно. Данные по всем категориям семей по состоянию на 01.01.22 г. представлены в табл. 1.

Таблица 1. Категории семей, находящихся на учете в кабинете медико-социальной помощи за период 2020-2022 гг.

Категория семей	2020 год			2021 год			2022 год		
	Семей	Детей	Удел. вес (%)	Семей	Детей	Удел. вес (%)	Семей	Детей	Удел. вес (%)
Всего состоит семей	193	355	100	160	343	100	142	330	100
Из них взято впервые на учет в КМСП	30	62	15,5	61	153	38,1	44	99	31
Семьи, находящиеся в социально опасном положении:	31	63	16	29	61	18,1	16	40	11,3
Семьи, находящиеся в трудной жизненной ситуации	118	238	61,2	107	253	66,9	105	264	73,9
Семьи с опекаемыми детьми	32	42	16,5	21	26	13,1	18	23	12,7
Семьи с детьми-инвалидами	12	12	6,3	3	3	1,9	3	3	2,1



Следует отметить, что на протяжении последних трех лет наибольшее количество семей, состоящих на учете в КМСП, приходится на долю семей, находящихся в трудной жизненной ситуации – 73,9% семей от общего числа, состоящих на учёте. На втором месте находятся семьи с опекаемыми детьми – 12,7%. На третьем месте – семьи, находящиеся в социально опасном положении – 11,3%. А семьи с ребенком-инвалидом стабильно занимают четвертое место. Можно также отметить, что за анализируемый период в 2 раза увеличилось количество впервые выявленных и взятых на учет неблагополучных семей (с 15,5% в 2020 г. до 31% в 2022 г.).

Полученные данные позволяют отметить, что в 2022 г. общее число семей, состоящих на учете, уменьшилось в сравнении с 2021 г. и 2020 г. на 11,3% и на 26,4% соответственно (2022г.-142, 2021 г. – 160, 2020 г. – 193). При этом количество семей, находящихся в социально опасном положении уменьшилось на 44,8%, семей с опекаемыми детьми на 14,3%, с детьми-инвалидами – на 75%. Существенный рост произошел во второй категории неблагополучных семей. Доля семей, находящихся в трудной жизненной ситуации, выросла в 1,2 раза (с 61,2% в 2020г. до 73,9% в 2022 г.). Таким образом основную категорию, получающих МСП, составляют семьи, находящиеся в трудной жизненной ситуации. Динамика отдельных категорий семей, состоящих на учете в кабинете МСП, представлена на рис. 1.

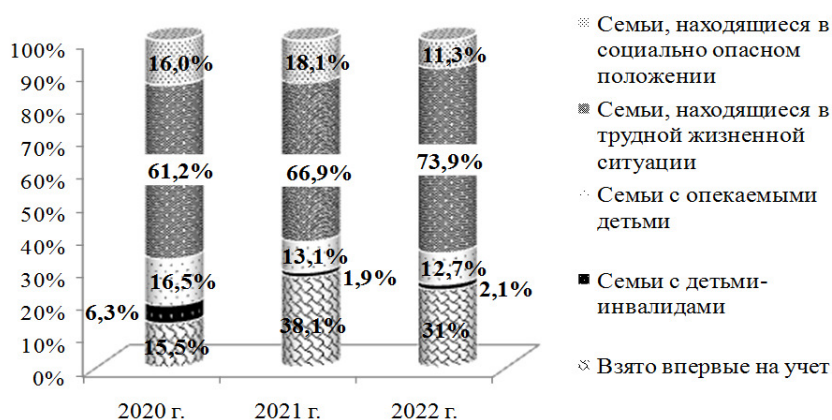


Рис.1. Динамика отдельных категорий семей, состоящих на учете в кабинете медико-социальной помощи детям за 2020-2022 гг. (доля в %)

Изучено распределение детей, проживающих в семьях, состоящих на учете в КМСП по двум критериям: возрасту и их организованности в коллективе (рис. 2).

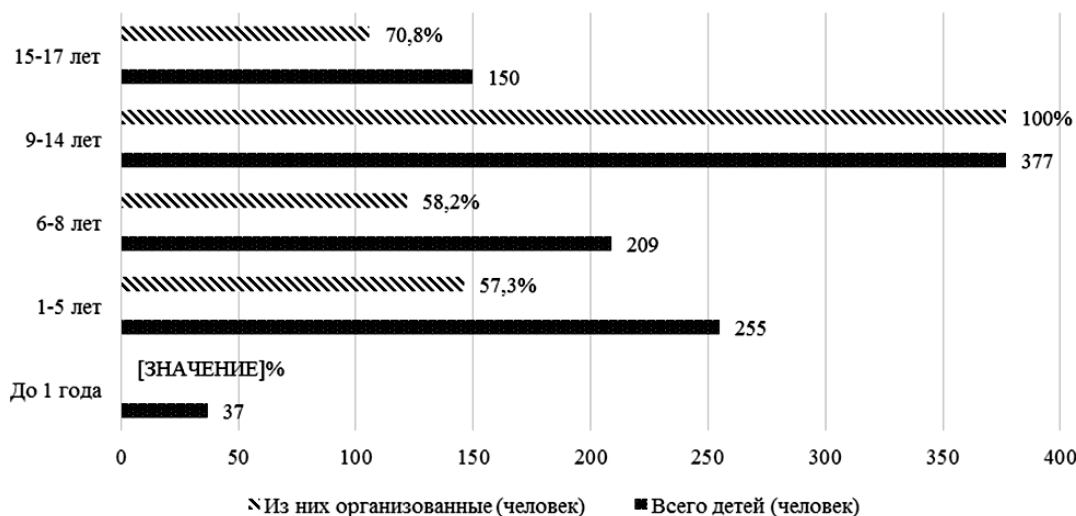


Рис. 2. Распределение детей из неблагополучных семей по возрасту, из них организованные за 2020-2022 гг. (% , человек)

Представленные данные демонстрируют, что общее количество детей, проживающих в неблагополучных семьях, состоящих на учете в КМСП в период с 2020-2022 гг., составляло – 1028 чел. в возрасте от 0 до 18 лет. На первом месте – дети от 9 до 14 лет – 36,7% (377 ребенок), на втором – дети от 1 до 5 лет (24,8% или 255 чел.), на третьем месте – от 6 до 8 лет – 20,3% (209 чел.), на четвертом – подростки (14,5% или 150 чел.) и до 4% приходится на долю детей первого года жизни. Практически все дети посещают организованные коллективы (детские сады и школы) – 73,03% (751 чел.). Следовательно, основную возрастную категорию в неблагополучных семьях составляют дети дошкольного и школьного возраста. Обращает на себя внимание тот факт, что если дети от 9 до 14 лет все являются организованными, то среди детей подросткового возраста только 70,8% посещают различные образовательные организации, 44 подростка (29,2%) являются не организованными.

Таким образом проблемы семьи переносятся в образовательную среду, в детские коллективы. Отсюда следует вывод, что работа по медико-социальному сопровождению детей из неблагополучных семей, должна проводиться и в дошкольно-школьных учреждениях в преемственности с территориальной поликлиникой.

Нами проведен анализ структуры факторов риска для здоровья детей, проживающих в отдельных категориях неблагополучных семей, подлежащих выявлению, учету и медико-социальному сопровождению. Следует отметить, что семьи, находящиеся в социально-опасном положении, находятся на особом контроле. Здесь доминирующими факторами риска оказались: злоупотребление алкоголем одного или двух родителей – 75%, неисполнение родителями своих обязанностей по воспитанию и содержанию своих детей – 12,5% (рис. 3).



Рис. 3. Структура факторов риска в семьях, находящихся в социально-опасном положении за 2020-2022 гг. (%)

Следует отметить, что алкоголизация населения в Российской Федерации создает угрозу национальной безопасности в сфере охраны здоровья, а воздействие алкоголя ведет к достоверному нарастанию удельного веса молодежи с когнитивными нарушениями [2, 6].

Было установлено, что во второй категории – семьи, находящиеся в трудной жизненной ситуации, наибольшее количество составляют многодетные, малообеспеченные и неполные семьи, а доминирующими факторами риска являются медико-демографические и социально-экономические: многодетность (50,5%), неполные семьи (22,8%), малообеспеченные (18,1%), родитель-инвалид (4,8%), судимость родителя (3,8%). Данные представлены на рис. 4.

Анализ возрастной структуры детей, проживающих в семьях, находящихся в трудной жизненной ситуации показал, что доля детей первого года жизни составляет 3,03% (8 чел.), от 1 года до 5 лет – 25,76% (68 чел.), от 6 до 8 лет – 21,97% (58 чел.), от 9 до 14 лет – 37,12% (98 чел.), 15-18 лет – 12,12% (32 чел.). Таким образом, наибольшую по численности группу, составляют дети школьного возраста, а каждый третий ребенок в этих семьях дошкольного возраста.

В 2022 г. на учете в КМСП из третьей категории семей – воспитывающих опекаемых детей, состояли 18 семей, в них 23 ребенка, что на 14,3% меньше, чем за аналогичный период 2021 г. (21 семья, 26 детей), на 43,8% в сравнении с 2020 г. (32 семьи, 42 ребенка). Дети по возрасту: до 5 лет – 7 чел. или 30,4%, от 6 до 18 лет – 16 чел. или 69,6%.

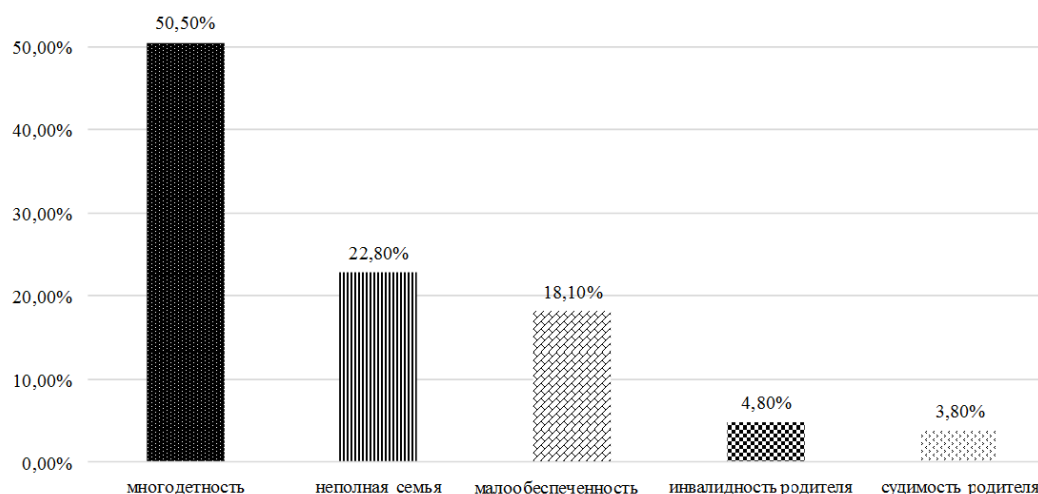


Рис. 4. Структура факторов риска в семьях, находящихся в трудной жизненной ситуации за 2020-2022 гг. (%)

Причинами постановки на учет семей из четвертой категории – семьи, воспитывающие детей-инвалидов, являются: проживание ребенка-инвалида в неполной семье, проживание в одной семье двух и более детей-инвалидов, низкий материальный уровень семей, воспитывающих детей-инвалидов. Количество семей с детьми-инвалидами за 2020-2022 гг. осталось на прежнем уровне – 3 семьи. В этих семьях проживают 3 ребенка. По возрасту это дети 6-8 лет (33,3%, 1 чел.), 15-17 лет – 66,7% (2 чел.).

Установлено, что основными проблемами в этих семьях являются: недостаток общения родителей и ребенка, низкий уровень педагогической грамотности родителей, снижение материального достатка и качества жизни, высокая потребность в медико-социальной помощи, связанные с необходимостью освидетельствования и переосвидетельствования на инвалидность, выполнение индивидуальных программ реабилитации. Таким образом доминирующими факторами являются психолого-педагогические, социокультурные. В этих семьях преобладают дети школьного возраста.

## Заключение

Наблюдающаяся тенденция роста семейного неблагополучия ставит перед медицинской наукой и практическим здравоохранением задачу изучения особенностей семей из групп риска, дифференциации неблагополучных семей по четким критериям, более точного определения сущности и специфики особенностей семейного неблагополучия, единых стандартов и порядка оказания МСП. Важным условием для совершенствования МСП детскому населению является наличие у специалистов первичного звена здравоохранения необходимых знаний, умений и готовности диагностировать и квалифицировать характер семейных проблем, степень их влияния на формирование личности, прогнозировать возможные последствия для здоровья детей, определять стратегические и тактические действия по их сопровождению до совершеннолетия и передачи во взрослые поликлиники.

Таким образом сохраняется актуальность и необходимость дальнейшего совершенствования работы кабинетов МСП путем разработки стандартов и порядков оказания медико-социальной помощи детскому населению, развития стратегии комплексного и в то же время индивидуализированного подхода в решении медико-социальных проблем неблагополучных семей с детьми.

## Литература (references)

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Устинова Н.В. Состояние и задачи совершенствования медико-социальной помощи детскому населению // Вопросы современной педиатрии. – 2020. – Т.19, № 3. – С. 184-189. [Baranov A.A., Albitsky V.Yu., Ustinova N.V. *Voprosy` sovremennoj pediatrii*. Problems of modern pediatrics. – 2020. – V.19, N3. – P. 184-189. (in Russian)]
2. Иванишкіна Е.В., Диденко В.Н., Крикова А.В., Евсеев А.В., Зайцева В.М., Дмитриева Е.В., Андреева О.В., Нанкевич И.Н., Удовикова О.И., Волк С.В. Проблема алкоголизации населения как угроза национальной безопасности Российской Федерации // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т.18, №4. – С. 101-110. [Ivanishkina E.V. Didenko V.N., Krikova A.V., Evseev A.V. Zaitseva V.M., Dmitrieva E.V., Andreeva O.V., Nankevich I.N., Udovikova O.I., Volk S.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2019. – V.18, N4. – P. 101-110. (in Russian)]
3. Мокина-Сербина С.А., Литвинова Т.В., Заболотная Н.И. Медико-социальная помощь детям и подросткам: состояние, проблемы и перспективы развития // Педиатрия. Восточная Европа. – 2020. – Т. 8, №1. – С. 131-137. [Mokina-Serbina S.A., Litvinova T.V., Zabolotnaya N.I. *Pediatriya. Vostochnaya Evropa*. Pediatrics. Eastern Europe. – 2020. – V.8, N1. – P. 131-137. (in Russian)]
4. Мушников Д.Л., Садовникова Н.А., Стрыгина Т.В. Медико-организационные аспекты совершенствования амбулаторной помощи детям из неполных семей // Тенденции развития науки и образования. – 2019. – Т.51, №6. – С 36-40. [Mushnikova D.L., Sadovnikova N.A., Strygina T.V. *Tendencii razvitiya nauki i obrazovaniya*. Trends in the development of science and education. – 2019. – V.51, N6. – P. 36-40. (in Russian)]
5. Об итогах работы МЗ РФ в 2022 г и задачах на 2023 год. 243 с. [Электронный ресурс]: Доступ из электронной системы <http://medinvestclub.ru/wp-content/uploads/2023/04/Об-итогах-работы.pdf> Access from the electronic system <http://medinvestclub.ru/wp-content/uploads/2023/04/Об-itog-raboty.pdf> (in Russian)]
6. Переверзиев В.А., Переверзева Е.В., Вэлком М.О., Разводовский Ю.Е., Сикорский А.В. Употребление алкоголя – фактор риска травматизма и длительного нарушения когнитивных функций: гендерные особенности // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т.16, №1. – С. 11-18 [Pereverziev V.A., Pereverzeva E.V., Velkom M.O., Razvodovsky Yu.E., Sikorsky A.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2017. – V.16, N1. – P. 11-18. (in Russian)]
7. Садовникова Н.А., Олейник А.В., Мушников Д.Л. Медико-организационные аспекты совершенствования амбулаторной помощи детям из семей разных типов // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2020. – Т.22, №5. – С. 72-76. [Sadovnikova N.A., Oleinik A.V., Mushnikov D.L. *Mediko-farmaceuticheskij zhurnal Pul's*. Medical and pharmaceutical journal Pulse. – 2020. – V.22, N5. – P. 72-76. (in Russian)]
8. Симонович Н.Е. Тенденции развития психологической и социальной помощи детям из неблагополучных семей: психологические аспекты // Тенденции развития науки и образования. – 2023. – Т.95, №3. – С. 24-28. [Simonovich N.E. *Tendencii razvitiya nauki i obrazovaniya*. Trends in the development of science and education. – 2023. – V.95, N3. – P. 24-28. (in Russian)]
9. Слюсарева И.П., Грицай А.Г. Семьи групп риска в структуре типологии неблагополучных семей // Молодой ученый. – 2021. – Т.47(389). – С. 425-428. [Slyusareva I.P., Gritsay A.G. *Molodoj uchenyj*. Young scientist. – 2021. – V.47(389). – P. 425-428. (in Russian)]
10. Ушакова В.Р. Система медико-психологической помощи детям с ограниченными возможностями здоровья // Живая психология. – 2018. – Т5(4). – С. 391-404. [Ushakova V.R. *Zhivaya psixologiya*. Living psychology. – 2018. – V.5(4). – P. 391-404. (in Russian)]
11. Черникова Т.А., Шайдукова Л.Д. Социальная работа с неблагополучными семьями с детьми в современных условиях // Мир экономики и управления. – 2018. – Т.18(4). – С. 240-253. [Chernikova, T.A., Shaidukova, L.D. *Mir e`konomiki i upravleniya*. The world of economics and management. – 2018. – V.18(4). – P. 240-253. (in Russian)]
12. Чичерин Л.П., Альбицкий В.Ю., Щепин В.О. Состояние и проблемы социально-правовой работы с детьми в первичном звене медицинской помощи // Вопросы современной педиатрии. – 2021. – Т.20(3). – С. 195-200. [Chicherin, L.P., Albitsky, V.Yu., Shchepin, V.O. *Voprosy` sovremennoj pediatrii*. Issues of modern pediatrics. – 2021. – V.20(3). – P. 195-200. (in Russian)]

**Информация об авторах**

*Богданьянц Мая Владимировна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней поликлинической и неотложной педиатрии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: bogdanmv1960@mail.ru

*Безрукова Дина Анваровна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней поликлинической и неотложной педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dina-bezrukova@mail.ru

*Шмелева Анжелика Юрьевна* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней поликлинической и неотложной педиатрии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: anz-astra @yandex.ru

*Кривенко Илья Викторович* – ординатор кафедры пропедевтики детских болезней поликлинической и неотложной педиатрии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ilia\_krivenko @mail.ru

*Закарьяева Милана Магомедпазирова* – студентка 6 курса ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: mlsv1@yandex.ru

*Минакова Галина Митрофановна* – главный врач ГБУЗ АО «Детская городская поликлиника №3», г. Астрахань. E-mail: galinaminakova1966@mail.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 08.10.2023

Принята к печати 15.03.2024

УДК 616.8-056.76

3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.1.14 EDN: LRTPIH

**КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ СЕМЕЙНОГО СЛУЧАЯ СИНДРОМА NAIL-PATELLA**© Колчева Ю.А.<sup>1</sup>, Лебедева Н.В.<sup>2</sup>, Аринкина А.О.<sup>1</sup>, Евсюкова Т.А.<sup>2</sup>, Адрианов А.В.<sup>1</sup><sup>1</sup>Федеральный научно-образовательный центр медико-социальной экспертизы и реабилитации

им. Г.А. Альбрехта, Россия, 195067, Санкт-Петербург, ул. Бестужевская, 50

<sup>2</sup>Санкт-Петербургская государственная детская клиническая больница №22, неврологическое отделение, Россия, 196657, Санкт-Петербург, Колпино, Заводской пр., 1*Резюме*

**Цель.** Целью настоящей работы являлся анализ особенностей течения синдрома nail-patella у ребенка 4-х лет, принципов диагностики, оценки генеалогического анамнеза.

**Методика.** Представлен клинический случай болезни Фонга у девочки 4-х лет. Проанализированы имеющиеся клинические симптомы, результаты дополнительных обследований, данные анамнеза жизни, болезни. Прослежено течение наследственного синдрома в течение нескольких поколений. Проанализированы иностранные и отечественные источники литературы. Приведены меры профилактики возникновения тяжелых осложнений, сопутствующих данному синдрому.

**Результаты.** Нами представлен клинический случай семейного синдрома nail-patella. Генетическая основа этого синдрома приводит к значительной варибельности клинических проявлений, в связи с чем синдром может оставаться нераспознанным на протяжении многих поколений. Системные проявления заболевания могут маскироваться под другие заболевания и, как следствие, приводить к неправильной терапии. Нами разработан алгоритм диагностического поиска при выявлении данного синдрома у детей.

**Заключение.** Представленный нами клинический случай имеет большое значение для специалистов различного профиля, так как описано редкое сочетание ортопедической патологии с системными проявлениями, развитием миопатического синдрома. Для наибольшей результативности проводимых реабилитационных мероприятий важно использовать мультидисциплинарный подход. Обязательно должно рекомендоваться генетическое консультирование всем пациентам с подозрением на данный синдром, важен скрининг серьезных осложнений.

*Ключевые слова:* синдром nail-patella, болезнь Фонга, остеоониходисплазия, миопатия

## CLINICAL OBSERVATION OF A FAMILIAL CASE OF NAIL-PATELLA SYNDROME

Kolcheva Yu.A.<sup>1</sup>, Lebedeva N.V.<sup>2</sup>, Arinkina A.O.<sup>1</sup>, Evsyukova T.A.<sup>2</sup>, Adrianov A.V.<sup>1</sup><sup>1</sup>Federal Scientific and Educational Center for Medical and Social Expertise and Rehabilitation

named after G.A. Albrecht, 50, Bestuzhevskaya St., 195067, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>St. Petersburg State Children's Clinical Hospital N22, neurological department, 1, Zavodskoy Ave., 196657, St. Petersburg, Kolpino, Russia*Abstract*

**Objective.** The purpose of this work was to analyze the features of the course of nail-patella syndrome in a 4-year-old child, the principles of diagnosis, and the assessment of genealogical history.

**Methods.** We present a clinical case of Phong's disease in a 4-year-old girl. The existing clinical symptoms, results of additional examinations, life history data, and illnesses were analyzed. The course of the hereditary syndrome was traced over several generations. Foreign and domestic literature sources are analyzed. Measures are given to prevent the occurrence of severe complications accompanying this syndrome.

**Results.** We present a clinical case of familial nail-patella syndrome. The genetic basis of this syndrome leads to significant variability in clinical manifestations, and therefore the syndrome may remain unrecognized for many generations. Systemic manifestations of the disease can masquerade as other

diseases and, as a result, lead to improper therapy. We have developed a diagnostic search algorithm for identifying this syndrome in children.

**Conclusions.** The clinical case we presented is of great importance for specialists in various fields, since it describes a rare combination of orthopedic pathology with systemic manifestations and the development of myopathic syndrome. For the greatest effectiveness of ongoing rehabilitation measures, it is important to use a multidisciplinary approach. Genetic counseling should be recommended for all patients suspected of having this syndrome, and screening for serious complications is important.

*Keywords:* nail-patella syndrome, Phong's disease, osteoonychodysplasia, myopathy

## Введение

Синдром nail-patella (ногтей–надколенника) или остеоониходисплазия (болезнь Фонга) – редкое аутосомно-доминантное заболевание мезенхимальных тканей, связанное с мутацией гена LMX1B, характеризующееся аномалиями костей, суставов, ногтей и почек. Заболевание встречается с частотой 1:50000 [1, 3]. Генетическая основа этого синдрома приводит к значительной вариабельности клинических проявлений, в связи с чем синдром может оставаться нераспознанным на протяжении многих поколений. Системные проявления заболевания могут маскироваться под другие заболевания и, как следствие, приводить к неправильной терапии. В литературе имеются лишь единичные сведения о данном заболевании, особенностях его течения и диагностики [2]. Проявления данного синдрома весьма неоднородны и индивидуальны [4, 5]. Как правило, присутствует двусторонняя гипоплазия или отсутствие надколенников, подвывих головки лучевой кости в локтевых суставах, двусторонние добавочные подвздошные ости, отмечается недоразвитие или отсутствие ногтей пластин. Синдром может сочетаться с почечной дисфункцией. Отмечается протеинурия, гематурия за счет отложения в клубочках IgM. Данные проявления сопровождаются артериальной гипертензией. У 30% заболевание приводит к возникновению терминальной почечной недостаточности. Также в иностранной литературе имеются указания на сочетание данного заболевания с глазной (открытоугольная глаукома), неврологической патологией, нарушением функций желудочно-кишечного тракта [6, 7].

Наличие сопутствующих проявлений со стороны мочевыделительной, мышечно-костной, гастроинтестинальной системы, глаз требует особого внимания со стороны специалистов различного профиля с целью профилактики и своевременной коррекции тяжелых осложнений. Таким образом, клиническое наблюдение за особенностями течения синдрома nail-patella у ребенка является весьма актуальным.

Целью настоящей работы являлся анализ особенностей течения синдрома nail-patella у ребенка 4-х лет, принципов диагностики, оценки генеалогического анамнеза.

## Результаты

Приводим клиническое наблюдение синдрома ногтя-надколенника (семейный случай) аутосомно-доминантный тип наследования, молекулярно-генетически подтвержденный (патогенный вариант с.767C>A (p.Thr256Lys) в гетерозиготном состоянии в гене LMX1B 5 экзон у девочки 4 лет.

Ребенок находился на обследовании и лечении в Санкт-Петербургском государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Детская городская больница №22». В условиях стационара проводилось комплексное клиничко-лабораторное исследование, оценка соматического, неврологического статусов, электронейромиографии, миографии, рентгенографии локтевых и коленных суставов. Проводилась подробная оценка генеалогического анамнеза с выявлением особенностей течения синдрома в каждом конкретном случае.

Девочка поступила на обследование и лечение с жалобами на невозможность подниматься по лестнице и спускаться, встает только из положения сидя на полу, используя приемы Говерса, мышечную слабость ног и рук, моторную неловкость, затруднения при рисовании, ограничение разгибания в локтях с 2х сторон с рождения больше слева, не правильная форма постановка стоп, более выражено справа, ходьбу с быстрым утомлением на широко расставленные ноги, запоры, неправильную форму черепа.

Наследственность отягощена по линии матери (старший брат, двоюродный брат, бабушка имеют подтвержденную мутацию с.767C>A (p.Thr256Lys) в гетерозиготном состоянии в гене LMX1B. У

всех носителей мутации отмечаются аплазия надколенника, гипоплазия головок локтевой и плечевой костей со снижением мышечной силы в конечностях различной степени выраженности (табл. 1, рис. 1, рис. 2).



Рис. 1. Ониходисплазия, гипоплазия головок локтевых костей у брата девочки с.767C>A (p.Thr256Lys) в гетерозиготном состоянии в гене LMX1B



Рис. 2. А – Ониходисплазия, Б, В – гипоплазия головок локтевых костей у двоюродного брата девочки по материнской линии, гипоплазия головок локтевых костей у деда девочки по материнской линии с.767C>A (p.Thr256Lys) в гетерозиготном состоянии в гене LMX1B

Известно, что девочка родилась от 6 беременности, 3 родов. Роды путем кесарева сечения на 42 неделе беременности, с массой тела 2440 гр., ростом 48 см. Перинатальный период без особенностей. Моторное развитие происходило с задержкой. Голову стала держать с 3,5 месяца, самостоятельно садиться с 11 месяцев, ходьба с 1 года 3,5 месяцев, не прыгает, ходьба по лестнице с поддержкой с 2,5 лет. Девочка с раннего возраста наблюдалась у невролога по месту жительства с диагнозом последствия перинатального поражения головного мозга в связи с задержкой моторного развития, мышечной гипотонией, слабостью. Неоднократно проходила обследование и лечение в условиях стационара с подозрением на множественные пороки развития. Наблюдалось периодические транзиторные подъемы уровня КФК. При выполнении электромиографии диагностировались признаки миопатии. В 2021 году путем прямого секвенирования по Сенгеру был выявлен патогенный вариант с.767C>A (p.Thr256Lys) в гетерозиготном состоянии в гене LMX1B, был выставлен диагноз синдром nail-patella с миопатическим компонентом. При этом



изменений со стороны мочевыделительной системы выявлено не было, общий анализ мочи на протяжении всего периода наблюдений- без патологии.

Таблица 1. Вариабельность клинических данных при семейной форме болезни Фонга

Клинические признаки	Девочка, 4 лет	Родной брат, 13 лет	Мать, 41 год	Дедушка, 69 лет	Двоюродный брат, 22 года
Ониходисплазия	1 пальцы обеих рук	1 и 2 пальцы обеих рук	1 пальцы обеих рук	-	+
Аплазия надколенника	+	+	+	+	+
Сгибательная контрактура локтевого сустава	С рождения	С 14 лет	С 14 лет	С рождения	С 14 лет
Гипоплазия головок локтевой и лучевой костей	+	+	+	+	+
Нефропатия	-	-	-	-	-
Мышечная сила	Снижена до 3-х баллов в разгибателях конечностей, до 4-х баллов в сгибателях	Снижена до 4-х баллов в разгибателях конечностей	Незначительная общая слабость мышц	Незначительная общая слабость мышц	Незначительная общая слабость мышц
Открытоугольная глаукома	-	-	-	-	-
Склонность к запорам	+	+	+	+	+

В соматическом статусе обращало на себя внимание: неправильная форма черепа. Нарушение дерматоглифики ладоней. Умеренная гепатомегалия. Тазовые функции контролировала, отмечалась задержка стула до 4-х дней.

В неврологическом статусе: походка с патологической установкой стоп – на носочках и разворотом правой стопы (ротация наружу в тазобедренном суставе). Контрактуры локтевых суставов. Из положения сидя на полу встает, используя приемы Говерса. Сила мышц в ногах снижена до 3 баллов, хуже дистально, больше в разгибателях более выражено справа. Ограничено разгибание в локтевых суставах (контрактуры). Ходьба на пятках невозможна. Может ходить, опираясь на полную стопу правильно, но быстро устает. Прыжки на 2-х ногах затруднены, на 1 ноге невозможны. Мелкая моторика рук неловкая, слабость разгибателей (до 3 баллов). Ониходистрофия 1 пальцев. Мышечный тонус значительно снижен акцент дистально больше ноги S=D, Глубокие рефлексy S=D вызываются резко снижены, истощаемы (рис. 3, 4).

На УЗИ коленных суставов – эхоструктура надколенников не определяется, при рентгенографии коленных суставов ядра окостенения надколенника не визуализируются; плечевых и локтевых суставов- гипоплазия головок локтевой и плечевой костей.

УЗИ сердца – признаки кардиомиопатии. УЗИ брюшной полости- умеренные признаки гепатомегалии. УЗИ почек – без патологических изменений, общий анализ мочи – норма. В биохимическом анализе крови отмечался подъем уровня КФК в 2 раза. Эндокринной патологии не выявлено. При выполнении электронейромиографии скоростные показатели по двигательным и чувствительным волокнам в пределах возрастной нормы. При выполнении электромиографии был выявлен миопатический паттерн.

Таким образом, у девочки было диагностировано редкое генетическое заболевание синдром nail-patella, семейная форма. Заболевание наследовалось по линии матери. У родственников первой и второй линии со стороны матери отмечался дефект с.767C>A (p.Thr256Lys) в гетерозиготном состоянии в гене LMX1B. Все родственники проходили детальное обследование в связи с наличием мутантного гена, патологии со стороны моче-выделительной системы выявлено не было, отмечались только признаки патологии опорно-двигательного аппарата, не нарушающие повседневную активность и не влияющие на качество жизни.



Рис. 3. Контрактуры локтевых суставов с ограничением разгибания у девочки



Рис. 4. Патологическая установка стоп, отсутствие надколенников у девочки

Моторное развитие у всех родственников происходило без особенностей. Однако, у девочки заболевание имело наибольшую манифестность, в связи с ассоциированием его с синдромом диффузной мышечной слабости, развитием контрактур, задержкой формирования моторных навыков. Важно отметить, что пациенты, имеющие данный синдром нуждаются в динамическом наблюдении врача нефролога, с регулярной оценкой состояния почек, выявления возможной протеинурии, почечной артериальной гипертензии. По данным литературы, имеются данные, что протеинурия может дебютировать в более позднем, как правило, юношеском возрасте. Важно динамическое наблюдение офтальмолога с динамической оценкой внутриглазного давления.

### Обсуждение семейного клинического случая

Патофизиологической основой данного заболевания является белок LMX1B, который участвует в правильном эмбриологическом развитии. За правильное развитие роговицы, глубину передней камеры глаза, точную миграцию моторных аксонов, строение подоцитов (без щелевых диафрагм) и гломерул (без эндотелиальных пенетраций) отвечает LMX1B [8]. Этим можно объяснить развитие множественных аномалий при данном синдроме. По-видимому, именно дисфункция данного белка приводит к неправильной эмбриональной закладке и дальнейшему развитию моторных нейронов и, как следствие, появлению выраженных клинических проявлений гипотонии, задержке моторного развития, моторной неловкости, нарушению тонких

дифференцированных двигательных актов, чувствительными и двигательными нарушениями различной степени выраженности [13].

В иностранной литературе имеются единичные наблюдения сочетания данного заболевания с гепатопатией, ранним развитием тяжелой сердечной недостаточности диффузной мышечной слабости. Ufuk ö. Mete et al. (1992) рассматривают данное заболевание как системное с нарушением обмена веществ [14].

Таким образом, в нашем клиническом наблюдении семейного случая аутосомно-доминантного заболевания болезни Фонга наибольшая манифестность клинических проявлений была выявлена у девочки 4-х лет. В данном случае целесообразно рекомендовать динамическое наблюдение у невролога, офтальмолога, кардиолога, ортопеда, нефролога, педиатра для профилактики возникновения и прогрессирования тяжелых мультисистемных осложнений. Динамический контроль КФК, ЛДГ, АСТ, АЛТ, ежегодная электромиография, общий анализ мочи. Рекомендована биопсия мышц с последующим гистологическим исследованием.

## Заключение

Представленный нами клинический случай имеет большое значение для специалистов различного профиля, так как описано редкое сочетание ортопедической патологии с системными проявлениями, развитием миопатического синдрома.

Пациенты с синдромом nail-patella имеют множественные отклонения от нормы, что может затруднять понимание этиологии различных клинических проявлений их состояния. По-видимому, для наибольшей результативности проводимых реабилитационных мероприятий важно использовать мультидисциплинарный подход. Обязательно должно рекомендоваться генетическое консультирование всем пациентам с подозрением на данный синдром, важен скрининг серьезных осложнений. В алгоритм обследования пациентов с подтвержденным диагнозом должны быть включены осмотр невролога, офтальмолога, кардиолога, ортопеда, нефролога, педиатра, с выполнением УЗИ почек, брюшной полости, сердца, динамическое выполнение биохимического анализа крови, общего анализа мочи.

## Литература (references)

1. Chaturvedi S., Pulimodd A., Agarwal I. Hypoplastic nails, bowed elbows, and nephrotic syndrome. Nail-patella syndrome (hereditary osteo-onychodysplasia, Turner-Keiser syndrome, Fong disease) // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2013. – V.62, N6. – P. 25-27.
2. Dunston J.A., Reimschisel T., Ding Y.Q. et al. Neurological phenotype in nail patella syndrome (NPS) patients illuminated by studies of murine Lmx 1b expression // *European Journal of Human Genetics*. – 2005. – V.13, N6. – P. 330-335.
3. Lee B.H., Cho T.J., Choi H.J. et al. Clinico-genetic study of nail-patella syndrome // *Journal of Korean Medical Science*. – 2009. – N24. – P. 82-86.
4. Lemley K.V. Kidney disease in nail-patella syndrome // *Pediatric Nephrology*. – 2009. – V.24, N12. – P. 2345-2354.
5. Lippacher S., Mueller-Rossberg E., Reichel H. et al. Correction of malformative patellar instability in patients with nail-patella syndrome: a case report and review of the literature // *Orthopaedics and traumatology: surgery and research*. – 2013. – V.99, N6. – P. 749-754.
6. Lo Sicco K., Sadeghpour M., Ferris L. Nail-patella syndrome // *Journal of Drugs in Dermatology*. – 2015. – V.14, N1. – P. 85-86.
7. Marini M., Boccardi R., Gimelli S., et al. A spectrum of LMX1B mutations in Nail-Patella syndrome: new point mutations, deletion, and evidence of mosaicism in unaffected parents // *Genetics in Medicine*. – 2010. – V.12, N7. – P. 431-439.
8. Marini M., Giacomelli F., Seri M et al. Interaction of the LMX1B and PAX2 gene products suggests possible molecular basis of differential phenotypes in Nail-Patella syndrome // *European Journal of Human Genetics*. – 2005. – V.13, N6. – P. 789-792.
9. McIntosh I., Dunston J.A., Liu L., et al. Nail patella syndrome revisited: 50 years after linkage // *Annals of Human Genetics*. – 2005. – V.69, N4. – P. 349-363.
10. Price A., Cervantes J., Lindsey S. Et al. Nail-patella syndrome: clinical clues for making the diagnosis // *Cutis*. – 2018. – V.101, N2. – P. 126-129.

11. Proesmans W., Van Dyck M., Devriendt K. Nail-patella syndrome, infantile nephrotic syndrome: complete remission with antiproteinuric treatment // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2009. – V.24, N4. – P. 1335-1338.
12. Sato U., Kitanaka S., Sekine T. et al. Functional characterization of LMX1B mutations associated with nail-patella syndrome // *Pediatric Research*. – 2005. – V.57, N6. – P. 783-788.
13. Towers A.L., Clay C.A., Sereika S.M. et al. Skeletal integrity in patients with nail patella syndrome // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2005. – V.90, N4. – P. 1961-1965.
14. Ufuk ö. Mete, Mehmet Kaya, Emel Akoglu et al. Hepatocytes in nail-patella syndrome // *Journal of Islamic Academy of Sciences*. – 1992. – V.5, N3. – P. 210-219.

### **Информация об авторах**

*Колчева Юлия Александровна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии ФГБУ «Федеральный научно-образовательный центр медико-социальной экспертизы и реабилитации имени им. Г.А. Альбрехта». E-mail: j.kolcheva@mail.ru

*Лебедева Надежда Владимировна* – врач-невролог Санкт-Петербургской государственной детской клинической больницы №22. E-mail altdomra@mail.ru

*Аринкина Анастасия Олеговна* – клинический ординатор кафедры педиатрии ФГБУ «Федеральный научно-образовательный центр медико-социальной экспертизы и реабилитации имени им. Г.А. Альбрехта». E-mail: altdomra@mail.ru

*Евсюкова Татьяна Александровна* – врач-невролог Санкт-Петербургской государственной детской клинической больницы №22. E-mail altdomra@mail.ru

*Адрианов Андрей Викторович* – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой педиатрии ФГБУ «Федеральный научно-образовательный центр медико-социальной экспертизы и реабилитации имени им. Г.А. Альбрехта». E-mail: adrianov-av@mail.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 16.02.2024

Принята к печати 15.03.2024

УДК 616-053.2-02-092:362.7

3.1.23 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.1.15 EDN: LSCALS

**ДИНАМИКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ДОМА РЕБЕНКА ГОРОДА АСТРАХАНИ****© Иноземцова О.А.<sup>1</sup>, Бунова О.И.<sup>1</sup>, Антонова А.А.<sup>2</sup>, Каширская Е.И.<sup>2</sup>, Кузнецова А.Г.<sup>1</sup>, Яманова Г.А.<sup>3</sup>**<sup>1</sup>«Специализированный дом ребенка «Капелька», Россия, 414041, Астрахань, ул. Яблочкова, 1 «Б»<sup>2</sup>Астраханский государственный медицинский университет, Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121<sup>3</sup>Волгоградский государственный медицинский университет, Россия, 400066, Волгоград, площадь Павших Борцов, 1*Резюме*

**Цель.** Изучить особенности структуры и динамики заболеваний у воспитанников дома ребенка за период с 2020 по 2022 гг.

**Методика.** Исследование проводилось на базе государственного казенного учреждения Астраханской области «Специализированный дом ребенка «Капелька» г. Астрахани. Структура и динамика нозологических расстройств детей оценивалась по данным годовых отчетов ГКУ АО «СДР «Капелька» за период с 2020 по 2022 годы. Статистическая обработка материалов осуществлена посредством пакета статистических программ STATISTICA 6.1 (StatSoft Russia, Россия), а также Microsoft Excel, версия 16.68 (Microsoft Corporation, США).

**Результаты.** На протяжении 3 лет сохраняется высокий уровень заболеваемости детей. Наиболее высокие показатели заболеваемости отмечены по следующим классам: болезни органов дыхания, врожденные аномалии, хромосомные нарушения, болезни центральной нервной системы, болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ.

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о стабильно высоком уровне и неизменной структуре общей заболеваемости среди детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, воспитывающихся в специализированном доме. Однако наблюдаемая тенденция к увеличению за последние три года хронической и врожденной патологии требует динамического наблюдения и принятия мер, направленных на профилактику данных заболеваний и комплексную реабилитацию с первых дней пребывания в учреждении.

*Ключевые слова:* дети-сироты, специализированный дом ребенка, заболеваемость

**DYNAMICS OF THE HEALTH OF CHILDREN IN THE ORPHANAGE HOME IN ASTRAKHAN****Inozemtsova O.A.<sup>1</sup>, Burova O.I.<sup>1</sup>, Antonova A.A.<sup>2</sup>, Kashirskaya E.I.<sup>2</sup>, Kuznetsova A.G.<sup>1</sup>, Yamanova G.A.<sup>3</sup>**<sup>1</sup>«Specialized children's home «Kapelka», 1B, Yablochkova St., 414041, Astrakhan, Russia<sup>2</sup>Astrakhan State Medical University, 121, Baku St., 414000, Astrakhan, Russia<sup>3</sup>Volgograd State Medical University, 1, Ploshhad' pavshih borcov, 400066, Volgograd, Russia*Abstract*

**Objective.** To study the features of the structure and dynamics of diseases among children in an orphanage for the period from 2020 to 2022.

**Methods.** The study was conducted on the basis of the state government institution of the Astrakhan region «Specialized Children's Home «Kapelka» in Astrakhan. The structure and dynamics of nosological disorders in children were assessed according to the annual reports of the State Public Institution of JSC SDR Kapelka for the period from 2020 to 2022. Statistical processing of materials was carried out using the statistical software package STATISTICA 6.1 (StatSoft Russia, Russia), as well as Microsoft Excel, version 16.68 (Microsoft Corporation, USA).

**Results.** For 3 years, a high level of morbidity among children has persisted. The highest morbidity rates were observed by class: respiratory diseases, congenital anomalies, chromosomal disorders, central nervous system, endocrine system diseases, nutritional disorders and metabolic disorders.

**Conclusion.** The data obtained indicate a consistently high level and unchanged structure of general morbidity among orphans and children left without parental care, brought up in a specialized home. However, the observed upward trend in chronic and congenital pathologies over the past three years requires dynamic monitoring and the adoption of measures aimed at the prevention of these diseases and comprehensive rehabilitation from the first days of stay in the institution.

*Keywords:* orphans, specialized children's home, morbidity

## Введение

В современном мире защита и сохранение здоровья детского населения является одним из важнейших факторов экономического, социального, культурного развития общества и представляет основу политики каждого государства [9]. Вместе с тем проблема сиротства детей не перестает оставаться актуальной во многих странах, и Россия не является исключением [3, 4, 12]. В условиях социально-экономических преобразований в России причинами детского сиротства по-прежнему являются преждевременная смертность и недееспособность, алкоголизм и наркомания родителей, а также рождение детей вне брака, социальная дезорганизация семей и другие [7, 11, 13]. По данным Росстата в 2022 г. количество детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей составила 454699 человек. За последние 10 лет численность этой группы увеличилась на 30,6% (2012 г. – 321866 чел., 2021 г. – 464258 чел.). Безусловно состояние здоровья и развития данной категории детей, вызывает тревогу [8]. В большинстве случаев данные, характеризующие акушерский, генеалогический и биологический анамнез отсутствуют, что затрудняет проведение полноценной комплексной оценки здоровья и выявления факторов риска развития заболеваний в этой группе детей [6]. В структуре заболеваемости данной когорты детей ведущее место занимают болезни органов дыхания, врожденные аномалии, болезни нервной и эндокринной системы [2, 5, 10]. Прогноз состояния здоровья детей в новом столетии показывает, что существует угроза его ухудшения, особенно по заболеваниям, наиболее часто приводящих к инвалидизации. Структура заболеваемости является качественной характеристикой и позволяет определить лидирующую патологию, характер изменения патологии в динамике и нацелить внимание на выявление факторов риска возникновения той или иной патологии. Эти показатели отражают состояние здоровья детского населения и требуют систематического наблюдения [1].

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей структуры и динамики нозологических расстройств у воспитанников дома ребенка за период с 2020 по 2022 гг.

## Методика

Исследование проводилось на базе государственного казенного учреждения Астраханской области «Специализированный дом ребенка «Капелька» г. Астрахани. Структура и динамика нозологических расстройств детей оценивалась по данным годовых отчетов ГКУ АО «СДР «Капелька» за период с 2020 по 2022 гг. В 2020 г. под наблюдением находились 94 ребенка (от 0 до 12 мес – 20 детей, от 1 г. до 3 лет – 68 детей, с 3 лет до 4 лет – 6 детей); в 2021 г. – 73 ребенка (от 0 до 12 мес – 20 детей, от 1 г. до 3 лет – 46 детей, с 3 лет до 4 лет – 7 детей); в 2022 гг. – 85 детей (от 0 до 12 мес – 26 детей, от 1 г. до 3 лет – 48 детей, с 3 лет до 4 лет – 11 детей).

Статистическая обработка материалов осуществлена посредством пакета статистических программ STATISTICA 6.1 (StatSoft Russia, Россия), а также Microsoft Excel, версия 16.68 (Microsoft Corporation, США). Для анализа качественных данных и анализа частот использовали хи-квадрат Пирсона. Пороговое значение достигнутого уровня значимости  $p$  было принято равным 0,05.

## Результаты исследования и их обсуждение

ГКУ АО «СДР «Капелька» является самостоятельной организацией, созданной для круглосуточного содержания, воспитания, оказания медицинской и социальной помощи, комплексной медико-психологической и педагогической реабилитации, защиты прав и законных интересов детей с рождения до четырехлетнего возраста включительно, оставшихся без попечения

родителей, а также детей, имеющих родителей (законных представителей) и временно помещенных в дом ребенка в соответствии с законодательством Российской Федерации.

На представленном графике (рис. 1) видно, что с 2021 г. отмечается прирост поступления детей в специализированный дом ребенка, что вполне очевидно можно объяснить снижением темпов ковидной инфекции и снятием санитарно-эпидемиологических ограничений.

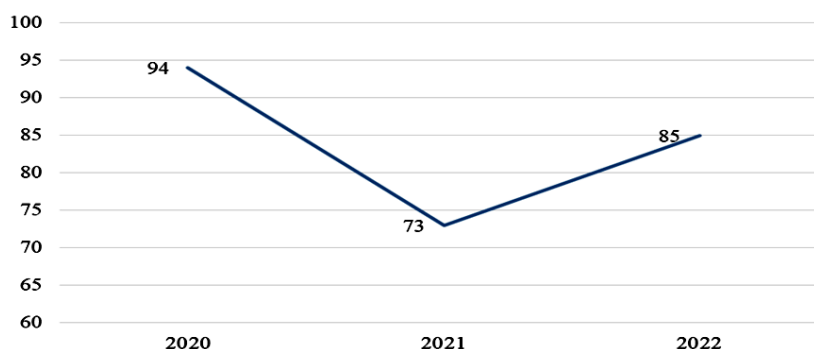


Рис. 1. Количество детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, воспитываемых в специализированном доме ребенка, абс. число

Ежегодно каждый ребенок, в том числе находящийся в доме ребенка, подвергается комплексной оценке состояния здоровья, на основании которой выставляется группа здоровья и группы риска. По итогам проведенной оценки в 2022 г. большинство детей ГКУ АО «СДР «Капелька» были отнесены к 3 группе здоровья. Ранее, в 2020-2021 гг. доминировала 2 группа здоровья. Следует отметить, что между детьми со второй группой здоровья в 2022 г. по сравнению с 2020 г. существуют значимые различия ( $p=0,003$ ) (табл. 1). Ко второй группе относятся дети, имеющие функциональные расстройства, а третья включает врожденную и хроническую приобретенную патологию в стадии компенсации.

В 2022 г. выявлен статистически значимый рост относительных показателей численности детей, относящихся к 4-й группе здоровья, по сравнению с 2020 г. Достоверных различий при сравнении показателей детей, отнесенных к 3-й и 5-й группе здоровья не выявлено (табл. №1), хотя очевиден прирост числа детей в 3 группе. Таким образом, можно сделать вывод об изменении состояния здоровья детей на протяжении последних трех лет не в лучшую сторону.

Таблица 1. Распределение детей по группам здоровья детей-сирот и детей, находящихся АО «СДР «Капелька» (статистический критерий – хи-квадрат Пирсона)

Наименование показателя	2020 г.		2021 г.		2022 г.		p
	абс	%	абс	%	абс	%	
Из них включены в группу здоровья:							
1-ая группа здоровья	0	0	0	0	0	0	-
2-ая группа здоровья	56	59,6	38	52,1	24	28,2	0,003
3-ая группа здоровья	26	27,7	25	34,2	43	50,6	0,007
4-ая группа здоровья	2	2,1	3	4,1	9	10,6	0,004
5-ая группа здоровья	10	10,6	7	9,6	9	10,6	0,211

Необходимо отметить, что на протяжении последних трех лет сохраняется высокая распространенность заболеваемости среди детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей. В сравнении с 2021 г. абсолютные цифры общей заболеваемости в 2022 г. увеличились в 1,5 раза, или на 141 случай ( $p<0,05$ ), а в сравнении с 2020 г. не претерпели изменений ( $p>0,05$ ) (табл. 2).

В структуре общей заболеваемости первое место в 2020-2022 гг. ( $p=0,51$ ) принадлежит болезням органов дыхания (26,0% от общей заболеваемости в 2022 г.). При этом относительные показатели заболеваемости острыми респираторными инфекциями верхних и нижних дыхательных путей и гриппом в 2022 г. по сравнению с 2020 г. выросла с 1445,9‰ до 1527,8‰ ( $p=0,3$ ).

Таблица 2. Структура и динамика общей заболеваемости детей дома ребенка за период 2020-2022 гг. (статистический критерий – хи-квадрат Пирсона).

Место	Наименование заболевания	Код МКБ	2020 г.		2021 г.		2022 г.	
			абс	на 1000 нас. (%)	абс	на 1000 нас. (%)	абс	на 1000 нас. (%)
			453	6121,6	297	5603,8	438	6083,3
1	Болезни органов дыхания	J00-J99	115	1554,1	49	924,5	114	1583,3
	В т.ч. острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей	J00-J22	107	1445,9	46	867,9	110	1527,8
2	Врожденные аномалии, хромосомные нарушения	Q00-Q99	112	1513,5	70	1320,8	93	1291,7*
3	Болезни центральной нервной системы	G00-G99	86	1162,2	55	1037,7	65	902,8*
4	Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	E00-E89	35	473,0	31	584,9	38	527,8
5	Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	D50-D89	21	283,8	20	377,4	26	361,1
6	Болезни глаза и его придаточного аппарата	H00-H59	16	216,2	13	245,3	16	222,2
7	Психические расстройства и расстройства поведения	F00-F99	9	121,6	18	339,6*	11	152,8
8	Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	M00-M99	9	121,6	3	56,6	9	125,0
9	Прочие		50	675,6	38	717,1	66	916,5

Примечание: \* – статистически значимые различия при сравнении с 2020 годом ( $p < 0,05$ )

Второе место устойчиво занимают врожденные аномалии, хромосомные нарушения – 21,2% в 2022 г. При этом отмечается небольшое статистически незначимое снижение по сравнению с 2020 годом с 1513,5‰ до 1291,7‰ ( $p=0,21$ ), что вероятно связано с успехами пренатальной диагностики. Важно отметить, что частота встречаемости данной патологии среди воспитанников дома ребенка остается высокой на протяжении последних трех лет. Третье место в 2022 г. в структуре нозологий заняли болезни центральной нервной системы – 14,8%, показатель, которых по сравнению с 2020 годом статистически значимо снизился с 1162,2‰ до 902,8‰ ( $p=0,041$ ). Четвертое место (8,7%) занимают болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ, уровень, которых по сравнению с 2020 г. не претерпел значимых изменений (473,0‰ в 2020 г. и 527,8‰ в 2022 г.;  $p=0,12$ ). Пятое место – болезни крови (5,9%), кроветворных органов, частота, которых по сравнению с 2020 г. статистически достоверно увеличился с 283,8‰ до 361,1‰ ( $p=0,032$ ). Шестое место – болезни глаза и его придаточного аппарата (3,6%), показатель, которых по сравнению с 2020 годом статистически значимых различий выявлено не было (216,2‰ в 2020 г. и 222,2‰ в 2022 г.;  $p=0,24$ ). Седьмое место – психические расстройства и расстройства поведения (2,5%), уровень, которых по сравнению с 2020 годом не претерпел значимых изменений (121,6‰ в 2020 г. и 152,8‰ в 2022 г.;  $p=0,25$ ). Восьмое место – болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (2,1%), распространенность, которых по сравнению с 2020 г. статистически значимых различий выявлено не было (121,6‰ в 2020 г. и 125,0‰ в 2022 г.;  $p=0,11$ ).

У детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей при проживании в условиях детского дома отмечается стабильный уровень распространенности заболеваемости, в структуре которой преобладают заболевания органов дыхания. Второе место устойчиво занимают врожденные аномалии, хромосомные нарушения, на третьем месте стоят болезни центральной нервной системы. Вместе с тем отмечается тенденция к росту хронической патологии в стадии субкомпенсации. Полученные результаты согласуются с данными авторов, изучавшими здоровье детей, проживающих в домах ребенка. По литературным данным в структуре отклонений, выявленных у детей, ведущие ранговые позиции занимают болезни нервной и эндокринной системы, врожденные аномалии [5]. По данным Павленко Т.Н. с соавторами в структуре всех зарегистрированных заболеваний у детей Оренбургской области, воспитывающихся в домах



ребенка, на первом месте отмечаются заболевания нервной системы, на втором – инфекционные и паразитарные заболевания, на третьем – болезни органов дыхания. Среди детей-сирот и детей, находящихся в трудной жизненной ситуации, воспитывающихся в учреждениях народного образования и социальной защиты населения, преобладают дети с хронической патологией. Авторы также отмечают выявленную в нашей работе тенденцию к увеличению количества детей с хронической патологией [10]. Дети, находящиеся в домах ребенка, чаще болеют острыми респираторными заболеваниями. Сложности с ограничением распространения и персистенции респираторных инфекций внутри детского коллектива на фоне сниженной резистентности организма определяют повышенную заболеваемость этих детей острыми респираторными заболеваниями.

## Выводы

1. С 2020 по 2022 гг. выявлена неблагоприятная динамика распределения детей по группам здоровья. Детальный анализ групп здоровья показал, что доля детей со второй группой здоровья в 2022 г. по сравнению с 2020 г. уменьшилась ( $p=0,003$ ), доля детей с 4-й группой здоровья по сравнению с 2020 г. напротив увеличилась ( $p=0,004$ ). Среди детей-сирот и детей, находящихся в трудной жизненной ситуации, преобладают дети с хронической или врожденной патологией в различных стадиях компенсации.
2. В структуре всех зарегистрированных заболеваний у детей, воспитывающихся в домах ребенка, на первом месте заболевания органов дыхания. Второе место устойчиво занимают врожденные аномалии, хромосомные нарушения, III – болезни центральной нервной системы, IV – эндокринной системы, V – крови, VI – глаза и его придаточного аппарата, VII – психические расстройства и расстройства поведения, VIII – костно-мышечной системы и соединительной ткани.

## Литература (references)

1. Аринцина И.А., Одинцова В.В., Пеньков Д.Г., Лянко Л.М., Солодунова М.Ю., Вершинина Е.А., Мухамедрахимов Р.Ж. Заболеваемость и физическое развитие детей, воспитывающихся в домах ребенка Санкт-Петербурга // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т.97, №1. – С. 167-174. [Arintsina I.A., Odintsova V.V., Pen'kov D.G., Lyanko L.M., Solodunova M.Yu., Vershinina E.A., Mukhamedrakhimov R.Zh. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky. – 2018. – V.97, N1. – P. 167-174. (in Russian)]
2. Афанасьева Е.В., Абдрашитова А.В., Сагитова Г.Р., Акишкин В.Г., Безрукова Л.В. Основные показатели здоровья детей-сирот на территории астраханской области // Главный врач Юга России. – 2009. – №4 (19). – С. 16-19. [Afanas'eva E.V., Abdrashitova A.V., Sagitova G.R., Akishkin V.G., Bezrukova L.V. *Glavnyi vrach Yuga Rossii*. Chief Doctor of the South of Russia. – 2009. – N4 (19). – P. 16-19. (in Russian)]
3. Бодагова Е.А. Оценка психического здоровья детей, оставшихся без попечения родителей и проживающих в забайкальском крае: данные клинико-эпидемиологического исследования // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2020. – №1(106). – С. 43-48. [Bodagova E.A. *Sibirskii vestnik psikiatrii i narkologii*. Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology. – 2020. – N1(106). – P. 43-48. (in Russian)]
4. Власова В.П., Куянова М.В. Здоровье детей-сирот в контексте гуманизации современного общества // Гуманитарные науки и образование. – 2015. – №1(21). – С. 36-40. [Vlasova V.P., Kuyanov M.V. *Gumanitarnye nauki i obrazovanie*. Humanities and education. – 2015. – N1(21). – P. 36-40. (in Russian)]
5. Давыдова Н.О., Кияева Е.В., Черемушников И.И., Фомина М.В. Эпидемиология нарушений состояния здоровья детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей // Экология человека. – 2014. – №8. – С. 30-37. [Davydova N.O., Kiyayeva E.V., Cheremushnikova I.I., Fomina M.V. *Ekologiya cheloveka*. Human Ecology. – 2014. – N8. – P. 30-37. (in Russian)]
6. Зрячкин Н.И., Бучкова Т.Н., Хмилевская С.А. Состояние здоровья детей в домах ребенка: эффективность вакцинопрофилактики // Российский педиатрический журнал. – 2014. – Т.17, №5. – С. 15-19. [Zryachkin N.I., Buchkova T.N., Khmilevskaya S.A. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal*. Russian Pediatric Journal. – 2014. – V.17, N5. – P. 15-19. (in Russian)]
7. Иванишкина Е.В., Диденко В.Н., Крикова А.В., Евсеев А.В., Зайцева В.М., Дмитриева Е.В., Андреева О.В., Нанкевич И.Н., Удовикова О.И., Волк С.В. Проблема алкоголизации населения как угроза национальной безопасности Российской Федерации // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т.18, №4. – С. 101-110. [Ivanishkina E.V., Didenko V.N., Krikova A.V., Evseev A.V., Zaitseva V.M., Dmitrieva E.V., Andreeva O.V., Nankevich I.N., Udovikova O.I., Volk S.V.

- Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2019. – V.18, N4. – P. 101-110. (in Russian)]
8. Калининченко О.В., Петрова Н.Г., Дембикова Е.В., Калинина С.А. Медико-социальные особенности детей, госпитализированных в центр медицинской и социальной реабилитации // Медицина и организация здравоохранения. – 2017. – Т.2, №2. – С. 31-37. [Kalinichenko O.V., Petrova N.G., Dembikova E.V., Kalinina S.A. *Meditsina i organizatsiya zdravookhraneniya*. Medicine and healthcare organization. – 2017. – V. 2, N2. – P. 31-37. (in Russian)]
  9. Макарова В.И., Пастбина И.М., Поскотинова А.И., Шумов А.В., Плаксина Н.Ю., Бабикова И.В. Состояние здоровья детей, оказавшихся в трудной жизненной ситуации // Экология человека. – 2020. – №1. – С. 25-31. [Makarova V.I., Pastbina I.M., Poskotinova A.I., Shumov A.V., Plaksina N.Yu., Babikova I.V. *Ekologiya cheloveka*. Human Ecology. – 2020. – N1. – P. 25-31. (in Russian)]
  10. Павленко Т.Н., Димова С.Г., Кацова Г.Б., Малеева Н.П. Состояние здоровья детей-сирот в оренбургской области // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. – 2016. – №4 (277). – С. 27-30. [Pavlenko T.N., Dimova S.G., Katsova G.B., Maleeva N.P. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya - ZNiSO*. Population health and habitat - ZNiSO. – 2016. – N4 (277). – P. 27-30. (in Russian)]
  11. Переверзиев В.А., Переверзева Е.В., Вэлком М.О., Разводовский Ю.Е., Сикорский А.В. Употребление алкоголя – фактор риска травматизма и длительного нарушения когнитивных функций: гендерные особенности // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т.16, №1. – С. 11-18. [Pereverziev V.A., Pereverzeva E.V., Velkom M.O., Razvodovsky Yu.E., Sikorsky A.V. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2017. – V.16, N1. – P. 11-18. (in Russian)]
  12. Шатская Е.Е., Гудков Р.А., Антипова С.С., Федотова М.В., Черных Е.Ю., Федина Н.В., Петрова В.И. Медико-социальные характеристики здоровья воспитанников Рязанского дома ребенка // Наука молодых-Eruditio Juvenium. – 2019. – Т.7, №3. – С. 466-475. [Shatskaya E.E., Gudkov R.A., Antipova S.S., Fedotova M.V., Chernykh E.Yu., Fedina N.V., Petrova V.I. *Nauka molodykh-Eruditio Juvenium*. Science of the Young - Eruditio Juvenium. – 2019. – V.7, N3. – P. 466-475. (in Russian)]
  13. Шибанова Н.В., Рытова О.П., Русакова Н.В. Анализ реабилитации детей-сирот раннего возраста в специализированном доме ребенка «Малыш» // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2012. – Т.14, №5(2). – С. 424-427. [Shibanova N.V., Rytova O.P., Rusakova N.V. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiiskoi akademii nauk*. News of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. – 2012. – V.14, N5(2). – P. 424-427. (in Russian)]

### Информация об авторах

*Иноземцова Ольга Андреевна* – главный врач Государственного казенного учреждения Астраханской области «Специализированный дом ребенка «Капелька». E-mail: domrebenka-2@yandex.ru

*Бурова Ольга Ивановна* – заместитель главного врача по медицинской части Государственного казенного учреждения Астраханской области «Специализированный дом ребенка «Капелька». E-mail: oyp50168@mail.ru

*Антонова Алена Анатольевна* – доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: fduecn-2010@mail.ru

*Каширская Елена Игоревна* – профессор, доктор медицинских наук, и.о. заведующей кафедрой госпитальной педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kmn2001@mail.ru

*Кузнецова Анастасия Геннадьевна* – врач-педиатр Государственного казенного учреждения Астраханской области «Специализированный дом ребенка «Капелька». E-mail: anastasia\_k17@mail.ru

*Яманова Галина Александровна* – ассистент кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: galina\_262@mail.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 20.02.2024

Принята к печати 15.03.2024

УДК 616.248-053.2-036.2

3.1.23 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.1.16 EDN: QUAQCQ

**ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ**  
**© Стройкова Т.Р., Башкина О.А.***Астраханский государственный медицинский университет, Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121*

**Цель.** Оптимизация прогнозирования факторов риска тяжести фенотипа бронхиальной астмы у детей.

**Методика.** В исследование было включено 268 детей в возрасте от 2 лет 11 месяцев до 17 лет 11 месяцев, с верифицированным диагнозом бронхиальной астмы атопической, различной степени тяжести. Изучены амбулаторные и стационарные медицинские карты пациентов, проведен анализ клинико-anamnestических данных детей. Статистический анализ данных осуществляли с помощью программы «Statistica for Windows» 10.0 с использованием непараметрических методов.

**Результаты.** установлено отсутствие ассоциативной связи пола и степени тяжести заболевания. Хроническая экстрагенитальная патология у матери нами определена как предиктор тяжелого фенотипа  $df=2, \chi^2=5,9, p<0,05$ , наличие бронхиальной астмы у матери и аллергопатологии у родственников является предиктором фенотипа тяжелого течения бронхиальной астмы ( $df=2, \chi^2=9,369, p=0,01, df=2$  OR – 3,485, ДИ 1,036-11,724,  $\chi^2 = 24,920, p = 0,01$  OR – 5,722, ДИ 2,455-13,340). Высокая частота бронхообструктивного синдрома прослеживается с раннего  $df=2, \chi^2=9,519, p=0,01$  до дошкольного периода ( $df= 2 \chi^2 = 13,538, p=0,01$  ОШ=1,655, ДИ 0,5-4,0).

**Заключение.** Предикторами тяжелого фенотипа заболевания являются хроническая экстрагенитальная патология у матери, высокая частота бронхообструктивного синдрома в раннем периоде детства, поливалентная сенсibilизация, коморбидные заболевания в семье и поливалентная сенсibilизация.

*Ключевые слова:* бронхиальная астма, фенотип, тяжесть, дети

**FEATURES OF THE PHENOTYPIC PROFILE OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN**  
**Stroykova T.R., Bashkina O.A.***Astrakhan State Medical University, 121, Baku St., 414000, Astrakhan, Russia**Abstract*

**Objective.** Determining the clinical phenotype of AD is an important point for a personalized approach to patient management tactics. The main characteristics and concomitant conditions that are taken into account during phenotyping include determining the time of onset of the disease, age characteristics, the presence or absence of atopy in the family

**Methods.** The study included 268 children aged 2 years 11 months to 17 years 11 months, with a verified diagnosis of atopic bronchial asthma of varying severity. Outpatient and inpatient medical records of patients were studied, and the analysis of clinical and anamnestic data of children was carried out. Statistical analysis of the data was carried out using the program "Statistica for Windows" 10.0 using nonparametric methods.

**Results.** The absence of an associative relationship between gender and severity of the disease. chronic extragenital pathology in the mother was determined by us as a predictor of severe phenotype  $df=2, \chi^2=5.9, p<0.05$ , the presence of bronchial asthma in the mother and allergopathology in relatives is a predictor of the phenotype of severe bronchial asthma ( $df=2, \chi^2 =9.369, p =0.01, df=2$  OR – 3.485, DI 1.036-11.724,  $\chi^2 = 24.920, p = 0.01$  OR – 5.722, DI 2.455-13.340). The high frequency of bronchoobstructive syndrome can be traced from early  $df= 2, \chi^2 = 9.519, p=0.01$  to the preschool period ( $df= 2 \chi^2 = 13.538, p=0.01$  OR=1.655, DI 0.5-4.0).

**Conclusion.** Predictors of the severe phenotype of the disease are chronic extragenital pathology in the mother, high incidence of bronchoobstructive syndrome in early childhood, polyvalent sensitization, and comorbid diseases in the family and the severe phenotype was characterized by polyvalent sensitization.

*Keywords:* bronchial asthma, phenotype, severity, children

## Введение

Гетерогенность бронхиальной астмы (БА) на сегодняшний день общепризнана, описаны ее различные фенотипы среди взрослых больных и в детских возрастных группах, проводится большое число когортных и проспективных исследований, направленных на изучение особенностей различных фенотипов БА. Выделение фенотипов основывается на объединении в одну когорту пациентов с определенными возрастными, патогенетическими и клиническими особенностями БА [17, 18, 21, 24].

Дети с бронхиальной астмой отличаются по многим аспектам, в различные возрастные периоды, что подчеркивает важность отдельного исследования каждой возрастной группы [7, 20, 22, 23]. Это привело ко многим исследованиям, направленным на устранение этой неоднородности с использованием различных и новых стратегий. Фенотипы детской астмы чаще всего выделяют в зависимости от наличия атопии, возраста появления первого эпизода свистящего дыхания или в зависимости от возрастной периодизации. Мониторинг клинических характеристик бронхиальной астмы является важным моментом в вопросе диагностики определенного фенотипа и дальнейшей тактики подбора терапии [9, 10, 11, 12, 13].

Цель исследования – оптимизация прогнозирования факторов риска тяжести фенотипа бронхиальной астмы у детей.

## Методика

Всего обследовано 268 детей. В исследование включены дети, имеющих возраст от 2 до 17 лет, с верифицированным диагнозом бронхиальная астма (БА) различной степени тяжести. Дети с БА находились на лечении в пульмонологических отделениях ГБУЗ «Городская детская клиническая больница №2 и ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой» г. Астрахани».

Диагноз бронхиальной астмы легкой степени тяжести был установлен у 101 (52,06%) ребенка, среднетяжелой – у 141 ребенка (41,95%), тяжелой – у 26 ребенка (5,99%) согласно национальной программе по диагностике и лечению бронхиальной астмы у детей и действующие клинические рекомендации [8, 9, 12]. Гендерный состав: мальчики – 167 человек (62,3%), девочки – 101 человек (37,7%). Используются медицинские стационарные карты пациентов, амбулаторные карты (форма 112).

Проведение данного исследования было одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (от 25.09.2017, протокол № 11). Поправок к исходному протоколу РНЭК не было.

БА считалась контролируемой при наличии следующих критериев: – дневные симптомы отмечаются не более двух раз в неделю; – нет ограничений активности больного из-за симптомов заболевания; – ночные симптомы отмечаются 0–1 раз в месяц (0–2 раза в месяц, если ребенок старше 12 лет); – препараты неотложной терапии используются больным дважды или менее раз в неделю; – нормальная функция легких по данным пикфлоуметрии; – 1-2 обострения за прошедший год. Частично контролируемая астма диагностировалась при наличии ограниченного числа симптомов и снижении показателей ПСВ менее 80% от должного или индивидуально лучшего значения. Неконтролируемая астма считалась при наличии на протяжении недели трех или более признаков частично контролируемой астмы. Диагностика аллергического ринита выполнена с учетом рекомендаций документа РАДАР и включала обязательное обследование ЛОР-врача [1].

Статистический анализ данных осуществляли с помощью программы «Statistica for Windows» 10.0.

## Результаты

Для достижения цели исследования нами проанализирована структура возрастных особенностей детей с бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести.

Проведенный анализ показал, что среди пациентов с легкой степенью бронхиальной астмой количество детей в возрастном диапазоне 3-6 лет составило 10 человек (9,9%), 7-12 лет – 29 человек (28,7%), старше 12 лет – 62 человека (61,4%).

При среднетяжелом течении бронхиальной астмы распределение пациентов по возрастным диапазонам статистически значимо отличалось от такового при легком течении заболевания ( $\chi^2=44,758$ ,  $p=0,001$ ,  $df=2$ ). Детей в возрасте 3-6 лет при среднетяжелом течении бронхиальной астмы было 22 человека (8,1%), 7-12 лет – 92 человека (67,1%), старше 12 лет – 27 человек (30,2%).

При тяжелом течении бронхиальной астмы количество пациентов в возрасте 3-6 лет составило 4 (15%), 7-12 лет – 13 (50%), старше 12 лет – 9 человек (34,6%). Распределение возрастных групп при тяжелом течении статистически значимо ( $\chi^2=5,854$   $p=0,05$ ,  $df=2$ ) отличалось от такового при легком течении и было сопоставимо ( $\chi^2=3,248$ ,  $p=0,198$ ,  $df=2$ ) с распределением возрастных групп при среднетяжелом течении бронхиальной астмы.

На следующем этапе работы нами была предпринята попытка проанализировать степень тяжести бронхиальной астмы у детей в зависимости от гендерного признака.

Таблица 1 Степень тяжести бронхиальной астмы у детей в зависимости от гендерного признака

Степень тяжести БА	Мальчики (n=167) Абс/%	Девочки (n=101) Абс/%	Возраст, М (Q25-75) Абс/%	Статистическая значимость
1. Легкая (n=101)	63 (62,3%)	38 (37,7%)	4,7 [2,9-11,7]	$\chi^2=0,679$ $p=0,742$
2. Средняя (n=141)	87 (59%)	62 (41%)	7,4 [3,6-13,4]	
3. Тяжелая (n=26)	17 (65,3%)	9 (34,7%)	9,4 [6,3-13,9]	

Как видно из табл. 1, при анализе гендерных показателей в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы нами не установлено статистически значимых различий между гендерными группами. При легкой степени преобладал мужской пол – 63 ребенка (62,3%). У девочек частота легкого течения астмы составила 38 случаев (37,7%). При средней степени тяжести также преобладали мальчики – 87 детей (59%), женский пол отмечен с частотой 41,0%. Частота мужского гендерного признака при тяжелой степени составила 17 (65,3%), женского – 9 (34,7%).

Далее проанализировали акушерский анамнез матерей у детей с бронхиальной астмой различной степени тяжести.

Таблица 2 Акушерский анамнез матерей у детей с бронхиальной астмой различной степени тяжести

Степень	3. Тяжелая степень, n=26	2. Среднетяжелая степень, n=141	1. Легкая степень, n=101	Статистическая значимость
Угроза прерывания n =87	12 (46,15%)	50 (36%)	25 ( 25%)	$\chi^2=1,75$ , $p$ 3 и 2 =0.3 $\chi^2=3,1$ $p$ 1 и 2 =0.076 $\chi^2=5.967$ $p$ 1 и 3 =0.015
Хроническая экстрагенитальная патология у матери n =90	22 (84%)	40 (28,36%)	27 (27,72%)	$\chi^2=29.752$ $p$ 3 и 2 =0,001 $\chi^2=0.520$ $p$ 1 и 2 =0.471 $\chi^2=33.331$ $p$ 1 и 3 <0,001
$df=2$ , $df=2$ , $\chi^2=5,9$ , $p<0,05$ для всех групп				

Как видно из табл. 2, угроза прерывания в анамнезе матерей статистически значимо чаще встречалась в группе тяжелого фенотипа и составила 46,15%, в сравнении с группой фенотипа легкого течения заболевания, которая составила 25%. Хроническая экстрагенитальная патология матерей статистически значимо преобладала в группе пациентов с тяжелой степенью бронхиальной астмы и составила 84%, когда так в группе со средней тяжелой степенью и легкой степенью заболевания доля пациентов была практически равночастотной и составила 28,36% и 27,72%.

На следующем этапе работы нами проанализированы анамнестические данные исследуемой когорты детей в зависимости от тяжести заболевания и наличия бронхиальной астмы у родителей и родственников. Были получены результаты, свидетельствующие о том, что наличие

бронхиальной астмы у матери и аллергопатологии у родственников является предиктором фенотипа тяжелого течения бронхиальной астмы ( $df=2$ ,  $\chi^2=9,369$ ,  $p=0.01$ ,  $df=2$  OR – 3,485, ДИ 1,036-11,724,  $\chi^2=24.920$ ,  $p=0.01$  OR – 5,722, ДИ 2,455-13,340) соответственно.

К спектру аллергической патологии у родственников 1 и 2 линии отнесены: сезонный аллергический ринит, а также атопический дерматит, экзема. Нами определено, что данные коморбидные заболевания у родственников статистически значимо чаще встречались в группе фенотипа тяжелой БА (OR – 5,722, (ДИ 2,455-13,340)). В группе у пациентов со среднетяжелой формой заболевания достоверно чаще прослеживался отягощенный аллергоанамнез у родственников 2 линии, получены статистически значимые различия ( $df=2$ ,  $\chi^2=9,369$ ,  $p=0.01$ ).

Аллергические заболевания у родителей, такие как сезонный аллергический ринит, экзема, имели статистически значимые различия в фенотипе тяжелой астмы. В фенотипе среднетяжелой астмы фактором риска явилась аллергопатология у родственников 2 линии, ( $df=2$   $\chi^2=3.054$ ,  $p=0.05$ ), этим заболеванием был сезонный аллергический ринит.

При анализе перинатальных анамнестических факторов определено, что недоношенность встречалась у пациентов со среднетяжелым и легким фенотипом, 14 (10%) и 9 (9,3%). В группе тяжелой степени все дети рождены в гестационный физиологический срок, что указывает на второстепенную роль данного показателя. Для достижения цели исследования необходимо было провести анализ структуры сенсибилизации у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от фенотипа тяжести заболевания.

Таблица 3 Структура сенсибилизации у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от фенотипа тяжести заболевания

Спектр сенсибилизации	3. Тяжелая степень, n=26	2. Среднетяжелая степень, n=141	1. Легкая степень, n=101	Статистическая значимость между фенотипами
Пищевая n=167	19 (73,0%)	101 (72,0%)	47 (46,87%)	$df=2$ $\chi^2=17,203$ , $p=0,01$
Бытовая n=140	15 (57,69%)	78 (56%)	7 (46,87%)	$df=2$ $\chi^2=2,163$ $p=0,05$
Лекарственная n=85	10 (38,46%)	47 (34%)	8 (28,12%)	$df=2$ $\chi^2=1,460$ $p=0,05$
Пыльцевая n=186	26 (100%)	66 (35,48%)	94 (50,53%)	$df=2$ $\chi^2=25,104$ $p=0,01$
$df=6$ , $\chi^2=1.521$ , $p=0.01$ между всеми группами				

Как видно из табл. 3, пищевая сенсибилизация была связана с ранним возрастным аспектом и явилась лидером в структуре общей сенсибилизации при тяжелом и среднетяжелом фенотипе, 73,0% и 72,0% соответственно. Такая же тенденция прослеживалась в спектре бытовой сенсибилизации в этих же фенотипах 57,69% и 46,87% – тяжелый и среднетяжелый фенотип соответственно. Пыльцевая сенсибилизация отмечена у пациентов с аллергическим ринитом. Причем при тяжелом фенотипе у всех пациентов данной группы отмечена чувствительность к пыльце сорных трав, что было статистически значимо при сравнении с другими группами ( $df=2$ ,  $\chi^2=25,104$ ,  $p=0.01$ ), пациенты, имевшие легкую степень, составили 35,48%, среднетяжелую – 50,53%. Сенсибилизация к аэроаллергенам была к смеси сорных трав: лебеда, лисохвост, мятлик луговой, ежа, полынь.

Лекарственная аллергия занимала последнее место в структуре сенсибилизации, включала группы аминопенициллинов, цефалоспоринов и нестероидных противовоспалительных препаратов. Причем при тяжелом и среднетяжелом фенотипе данный вид гиперчувствительности встречался практически с одинаковой частотой и составил 38,46% и 34,0% соответственно. При легком течении доля пациентов была статистически значимо ниже – 28,12% ( $df=2$ ,  $\chi^2=1.460$ ,  $p=0.05$ ).

По данным табл. 4, наличие АР и АтД являлось факторами риска тяжелого и среднетяжелого фенотипа заболевания ( $df=2$ ,  $\chi^2=39,862$ ,  $p=0.01$  и  $df=2$ ,  $\chi^2=13,826$ ,  $p=0.01$ ) соответственно.

Таблица 4. Структура аллергопатологии у пациентов с БА в зависимости от фенотипа тяжести заболевания

Коморбидные нозологии	Тяжелая, n=26	Среднетяжелая, n=141	Легкая, n=101	Статистическая достоверность
Аллергический ринит, n=186	26 (100%)	66 (54,0%)	94 (53,12%)	-
Крапивница, отек Квинке, n=6	0	3 (2,0%)	3 (3,12%)	$\chi^2=00000$ p=0,998
Атопический дерматит, n=34	5(19,2%)	26 (18,0%)	3( 3,12%)	df=2 $\chi^2=13,826$ p=0,01

Согласно опубликованным данным ведущих гайдлайнов вероятными признаками БА являются три и более эпизодов бронхообструктивного синдрома, а также опубликованные результаты о дебюте заболевания с раннего периода детства. Был проведен анализ возрастного дебюта в зависимости от степени тяжести заболевания (табл. 5).

Таблица 5. Возраст дебюта реализации бронхообструктивного синдрома в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы у детей

Возрастная периодизация	3.Тяжелая степень, n=26	2. Среднетяжелая степень, n=141	3. Легкая степень, n=101	Статистическая значимость
БОС на первом году жизни, n=29	7 (26,9%)	16 (12,0%)	6 (6,25%)	df= 2 $\chi^2=9,519$ p=0,01
Дебют до 2-5 лет включительно, n=161	16 (61,6%)	87 (62%)	51 (50%)	df= 2 $\chi^2=13.538$ p=0,01 ОШ=1,655 DI 0,5-4,0
Дебют с 6 лет и старше, n=107	3 (11,5%)	54 (37%)	50 ( 50%)	df=2 $\chi^2= 9,519$ p=0,01 ОШ=3,1 DI 0,5-11,8

Старт бронхообструктивного синдрома при тяжелом фенотипе реализовался уже на первом году жизни и являлся вирусиндуцированным. В группе с тяжелой степенью первый эпизод обструктивного бронхита возник у 26,9% детей. В группе со среднетяжелой степенью доля таких пациентов составила 12,0%, в группе с легкой степенью эпизоды отмечены в 6,25% случаев.

Таким образом, нами получены убедительные результаты, свидетельствующие о тенденции к высокой частоте бронхообструктивного синдрома, прослеживается с раннего (df=2,  $\chi^2= 9,519$ , p=0,01) до дошкольного периода (df=2,  $\chi^2= 13.538$ , p=0,01 ОШ=1,655 (DI 0,5-4,0) именно при реализации тяжелого фенотипа. В то время как при легкой степени тяжести реализации заболевания отмечена равночастотно как в дошкольном, так и в младшем школьном возрасте. df=2,  $\chi^2= 9,519$ , p=0,01, ОШ=3,1 (DI 0,5-11,8).

## Обсуждение результатов исследования

Считается, что пациенты с бронхиальной астмой демонстрируют уникальные проявления с различными видимыми характеристиками и исходами заболевания в зависимости от различных молекулярных механизмов, связанных с влиянием генов контролем со стороны микро- и макросреды. Понятие фенотипа бронхиальной астмы как совокупности стабильных и четких критериев остается сомнительным, что подтверждает неоднородность природы БА. Это находит свое отражение в сложностях фенотипирования БА у детей [3]. В доступной литературе недостаточно представлено исследований или имеются противоречивые сведения кластерных исследований, которые до конца не позволяют окончательно определить конкретные варианты фенотипов. Также не в полной мере изучен вопрос коморбидных заболеваний и фоновой патологии у детей с бронхиальной астмой [6].

Результатами многочисленных исследований доказано, что тяжесть течения БА у детей зависит от наличия аллергических заболеваний, как у самих детей, так и в анамнезе у родственников [4]. В исследовании Бойцовой Е.А. с соавт. после анализа полученных ими данных установлено, что у детей с наследственной отягощенностью по атопии (рожденных от матерей с БА) имеет место ранняя реализация клинических симптомов не только со стороны желудочно-кишечного тракта, но и кожи и органов дыхания [2]. Что соотносится и с результатами нашего исследования. По полученным нами данным было установлено, что хроническая экстрагенитальная патология у

матери определена как предиктор тяжелого фенотипа и была представлена следующей соматической патологией у женщин: хроническим пиелонефритом, эндокринопатиями, хронической бронхолегочной патологией, патологией сердечно-сосудистой системы, что отражает вклад перинатальных факторов [5]. При этом в клиническом исследовании Хоха Р.Н. с соавт. было доказано, что что возраст появления первых симптомов БА (дебют) отражается на течении заболевания в последующем (ранний дебют – тяжелее течение). Авторами были определены следующие кластеры с поздним дебютом астмы (старше 5 лет), и ранним дебютом в 2,5-3 года [10]. В ходе исследования было выявлено, что легкое течение бронхиальной астмы отмечено у детей старше 12 лет, в то время как среднетяжелое и тяжелое течение заболевания – у детей в возрасте 7-12 лет.

Таким образом, в нашей работе прослежена возрастная тенденция старта реализации БА у детей в зависимости от фенотипа тяжести заболевания. Предикторами тяжелого фенотипа заболевания является хроническая экстрагенитальная патология у матери, высокая частота бронхообструктивного синдрома в раннем периоде детства, поливалентная сенсibilизация, коморбидные заболевания у родственников.

## Выводы

1. Установлено, что легкое течение бронхиальной астмы отмечено у детей старше 12 лет, в то время как среднетяжелое и тяжелое течение заболевания – у детей в возрасте 7-12 лет.
2. Доказано, отсутствие ассоциативной связи пола и степени тяжести у детей при бронхиальной астме. При анализе перинатальных анамнестических факторов определено, что недоношенность встречалась у пациентов со среднетяжелым и легким фенотипом, 14 (10%) и 9 (9,3%). В группе с тяжелой степенью бронхиальной астмы все дети рождены в гестационный физиологический срок, что указывает на второстепенную роль данного показателя.
3. Установлено, что хроническая экстрагенитальная патология у матери определена как предиктор тяжелого фенотипа ( $df=2$ ,  $\chi^2=5,9$ ,  $p<0,05$ ) и была представлена следующей соматической патологией у женщин: хроническим пиелонефритом – 37,8%, эндокринопатиями – 25,9%, хронической бронхолегочной патологией – 23,8%, патологией сердечно-сосудистой системы – 12,5%.

## Литература (references)

1. Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А. и др. Федеральные клинические рекомендации: Аллергический ринит // Российский аллергологический журнал. – 2022. – Т.19, №5. – С.100-141. [Astaf'eva N.G., Baranov A.A., Vishneva E.A. *Rossiiskij allergologicheskij zhurnal*. Russian Allergological Journal. – 2022. – V.19, N5. – P. 100-141. (in Russian)]
2. Бойцова Е.А., Косенкова Т.В., Новикова В.П. и др. К вопросу о профилактике формирования atopического фенотипа у детей, рожденных от матерей с бронхиальной астмой // Лечащий врач. – 2020. – №2. – С. 17-21. [Bojczova E.A., Kosenkova T.V., Novikova V.P. *Lechashhij vrach*. The attending physician. – 2020, N2. – P. 17-21. (in Russian)]
3. Гурьева Л.Л. Прогнозирование контроля atopической бронхиальной астмы в детском возрасте : автореферат дис. ... д-ра мед. Наук. Сам. гос. мед. ун-т; 2015.46 с. [Guryeva L.L. *Prognozirovanie kontrolya atopicheskoy bronxial'noj astmy` v detskom vozraste*. Forecasting the control of atopical bronchial asthma in childhood: abstract of the dissertation of Dr. med. Sciences. Sam. gos. med. un-t; 2015.46 p. (in Russian)].
4. Жаков Я.И., Рыбакова О.Г., Минина Е.Е. и др. Клинико-анамнестические и лабораторные особенности у детей групп риска по формированию бронхиальной астмы // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – Т. 136, №5. – С. 31-34. [Zhakov Ya.I., Ry'bakova O.G., Minina E.E. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. Siberian Medical Journal. – 2015. – T.136, N5. – С. 31-34. (in Russian)]
5. Желенина Л.А., Галустян А.Н., Платонова Н.Б. и др. Вклад перинатальных факторов риска в формирование фенотипов бронхиальной астмы в детском возрасте // Педиатр. – 2016. – Т.7, №2. – С.47-56. [Zhelénina L.A., Galustyan A.N., Platonova N.B., Kuropatenko M.V. *Pediatr*. Pediatrician. 2016. –7, T. N2. – С. 47-56. (In Russian)]



6. Мешкова Р.Я, Королева А.Е, Бекезин В.В. и др. Анализ коморбидной патологии у детей младшего школьного возраста с аллергическим ринитом // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2021. – №2. – С. 19-24. [Meshkova R. Ya, Koroleva A.E., Bekezin V.V., Stun'zhas O.S., Sergeeva I.N. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*. Allergy and immunology in pediatrics. – 2021. – N2. – С. 19-24. (in Russian)]
7. Ненашева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии //Практическая пульмонология.–2014. – Т.2, №11 – С. 2-11. [Nenasheva NM. *Prakticheskaya pulmonologiya*. Practicacal pulmonology. – 2014. – V.2, N11. – P. 2-11. (In Russian)]
8. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет, 2017 [Nacional'naya programma «Bronxial'naya astma u detej. Strategiya lecheniya i profilaktika. National program “Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention”. 5th ed., reprint. and additional. Moscow: Original-maket, 2017 (in Russian)]
9. Федеральные клинические рекомендации. Бронхиальная астма. Российское респираторное общество (РРО).2019.Режим доступа: [http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye\\_klinicheskie\\_rekomendatsii/](http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye_klinicheskie_rekomendatsii/). Ссылка активна на 14.09.2022. [Bronkhial'naia astma.Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo.–2019.Available at:<http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnyeklinicheskie-rekomendatsii/>. Accessed 14.09.2020 (in Russian)]
10. Хоха РН, Парамонова НС. Фенотипические особенности пациента с бронхиальной астмой в клинической практике врача педиатра. Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2023. – № 2. – С. 60-62. [Khokha R. N., Paramonova N. S. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii* .Allergology and immunology in pediatrics.– 2023. – N2. – С. 60-62. (In Russian)]
11. Gelfand EW, Kraft M. The importance and features of the distal airways in children and adults. *Journal of Allergy Clinical Immunology*. – 2009. – V.124, N6. – P. 84-87.
12. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA). 2020. Available at: <http://www.ginasthma.org>. Accessed: 02.10.2020.
13. Fitzpatrick A.M, Teague W.G, Meyers D.A., et al. National Institutes of Health /National Heart L, Blood Institute Severe Asthma Research P. Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the national institutes of health/national heart, lung, and blood institute severe asthma research program // *Journal of Allergy Clinical Immunology*. –2011.–V.127, N2.– P.382-389.
14. He XY, Simpson JL, Wang F. Inflammatory phenotypes in stable and acute childhood asthma // *Paediatric Respiratory Reviews*. – 2011. – V.12, N3. – P. 165-169.
15. Hose A.J, Depner M, Illi S, et all. Latent class analysis reveals clinically relevant atopy phenotypes in 2 birth cohorts // *Journal of Allergy Clinical Immunology*. – 2017.– V.139, N6. – P. 1935-1945.
16. Howrylak J.A, Fuhlbrigge A.L, Strunk R.C, et all. Childhood Asthma Management Program Research G Classification of child-hood asthma phenotypes and long-term clinical responses to inhaled anti-inflammatory medications // *Journal of Allergy Clinical Immunology*. – 2014. – V.133, N5. – P. 1289-300.
17. Jisun Yoon, Eun Jin Eom, Jin , et all. Heterogeneity of Childhood Asthma in Korea: Cluster Analysis of the Korean Childhood Asthma Study Cohort // *Allergy Asthma and Immunol Reseach*. – 2021. – V.13, N1. – P. 42-55.
18. Juan Zhou , Weiguo Li , Xiang Wen , et all. Establishing a patient registry study database of dust mite allergic asthma in children: design, methodology and preliminary exploration // *Annals of Translation Medicine* . – 2021. – V.9, N12. – P. 993.
19. Krouse RZ, Calatroni A, Visness CM, Sivaprasad U,Kercsmar CM, Matsui EC, West JB, Makhija MM, Gill MA, Kim H, Kattan M, Pillai D, Gern JE, Busse WW, Togias A, Liu AH, Khurana Hershey GK (2017) Endotypes of difficult-to-control asthma in inner-city African American children // *PLoS One*. – 2017. – V.12, N7.– e0180778.
20. Leonard B. Bacharier , Avraham Beigelman . Longitudinal Phenotypes of Respiratory Health in a High-Risk Urban Birth Cohort // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2019. – V.199, N1 – P. 171-82.
21. Min-Hye Kim, Tae-Bum Kim. Allergy Asthma Immunol Res.Implication of Cluster Analysis in Childhood // *Asthma* Published online. – 2021. – V.13, N1. – P. 1-4.
22. Monica Kraft, Guy Brusselle, J. Mark FitzGerald., et all. Gene Colice Patient characteristics, biomarkers and exacerbation risk in severe, uncontrolled asthma // *European Respiratory Journal*. – 2021. – V.199, N1.– P. 71-82.
23. Ray A, Camiolo M, Fitzpatrick A, Gauthier M // Are we meeting the promise of endotypes and precision medicine in asthma? // *Physiological Reviews*. – 2020. – V.100, N3. – P. 983-1017
24. So Young Park , Hee Won Jung , Jae Moon Lee . Novel Trajectories for Identifying Asthma Phenotypes: A Longitudinal Study in Korean Asthma Cohort. *Journal // Allergy Clinical Immunology. In practice*. – 2019. – V.7, N6. – P. 1850-1857.

### **Информация об авторах**

*Стройкова Татьяна Равильевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: mega.astor@mail.ru

*Башкина Ольга Александровна* – профессор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail:

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 03.03.2024

Принята к печати 15.03.2024

УДК 612.127.2:[612.123:577.175.7]-092.9

3.1.19 Эндокринология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.1.17 EDN: MLPAIR

**СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИНДЕКСА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ****© Зинчук В.В.<sup>1</sup>, Аль-Джебур Д.Ш.О.<sup>2</sup>, Глуткина Н.В.<sup>1</sup>, Подопривога М.В.<sup>1</sup>,  
Зинчук Вл.В.<sup>3</sup>**<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет, 230009, Республика Беларусь, Гродно,  
ул. Горького, 80<sup>2</sup>Гродненский государственный университет им. Янки Купалы, 230023, Республика Беларусь, Гродно,  
ул. Ожешко, 22<sup>3</sup>Гродненская университетская клиника, Республика Беларусь, 230030, Республика Беларусь, Гродно,  
буль. Ленинского Комсомола, 52*Резюме***Цель.** Разработка нового способа определения индекса инсулинорезистентности.**Методика.** Исследования были проведены на лицах мужского пола в возрастном диапазоне 45-60 лет с различной массой тела. Забор крови осуществляли в следующих группах: контроль (здоровые), при инсулинорезистентности с нормальной и избыточной массой тела, при сахарном диабете 2 типа с нормальной и избыточной массой тела. В полученных образцах плазмы крови определяли концентрацию гормона аспросина методом иммуноферментного анализа. Кроме того, измеряли концентрацию инсулина, глюкозы и гликированного гемоглобина. Для оценки инсулинорезистентности использовалась стандартная методика расчета индекса НОМА-IR.**Результаты.** Данные пациенты характеризовались значительными нарушениями показателей углеводного обмена в сравнении со здоровыми. Отмечалось повышенное содержание инсулина, гликированного гемоглобина у них и более высокое значение индекса инсулинорезистентности по НОМА-IR. Нами предлагается рассчитывать индекс ИР (НОМА-AS), на основании определения концентрации инсулина, глюкозы и аспросина в плазме крови с последующим расчетом его величины по формуле:  $НОМА-AS = [\text{инсулин (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза (ммоль/л)} \times \text{аспросин (пмоль/л)}] / 225$ . Были рассчитаны значения индекса инсулинорезистентности по стандартной и предлагаемой нами методике. Согласно проведенным расчетам по определению индекса ИР по предлагаемой методике были получены следующие его значения: у здоровых 1,06 (0,92;1,22), при нарушениях углеводного обмена (ИР) с нормальной – 6,23 (5,44; 6,97) и избыточной массой тела – 21,92 (19,92;23,88), а при СД2Т с нормальной – 36,70 (34,13; 40,03) и избыточной массой тела – 76,95 (65,69; 90,63). Полученные высокие значения коэффициента корреляции между предложенным индексом инсулинорезистентности и его значением, определяемого по стандартной методике, отражают тесную связь между этими параметрами.**Заключение.** Предлагаемый способ позволяет определять выраженность нарушений углеводного обмена, а именно, инсулинорезистентности, и может быть использован для оценки ее степени.*Ключевые слова:* инсулин, аспросин, инсулинорезистентность

## METHOD FOR DETERMINING INSULIN RESISTANCE INDEX

Zinchuk V.V.<sup>1</sup>, Al-Jebur J.Sh.O.<sup>2</sup>, Glutkina N.V.<sup>1</sup>, Padapryhara M.V.<sup>1</sup>, Zinchuk Vl.V.<sup>3</sup><sup>1</sup>Grodno State Medical University, 80, Gorkogo St., 230009, Grodno, Republic of Belarus<sup>2</sup>State University of Grodno Yanka Kupala, 22, Ozheshko St., 230023, Grodno, Republic of Belarus<sup>3</sup>Grodno University Clinic, 52, Boulevard Leninsky Komsomol, 230030, Grodno, Republic of Belarus*Abstract***Objective.** Development of a new method for determining the insulin resistance index.**Methods.** The studies were conducted on males in the age range of 45-60 years with different body weights. Blood sampling was carried out in the following groups: healthy, with insulin resistance with normal and overweight, with type 2 diabetes mellitus with normal and overweight. In the obtained blood plasma samples, the concentration of the hormone asprosin was determined using enzyme immunoassay.

In addition, the concentrations of insulin, glucose and glycated hemoglobin were measured. To assess insulin resistance, the standard method for calculating the HOMA-IR index was used.

**Results.** These patients were characterized by significant disturbances in carbohydrate metabolism in comparison with healthy ones. There was an increased content of insulin, glycated hemoglobin and a higher value of the HOMA-IR insulin resistance index. We propose to calculate the IR index (HOMA-AS) based on determining the concentration of insulin, glucose and asprosin in the blood plasma with subsequent calculation of its value using the formula:  $HOMA-AS = [insulin (\mu U/ml) \times glucose (\mu mol/l) \times asprosin (pmol/l)]/225$ . The values of the insulin resistance index were calculated using the standard and our proposed methods. According to the calculations carried out to determine the IR index using the proposed method, the following values were obtained: in healthy people 1.06 (0.92; 1.22), in cases of carbohydrate metabolism disorders (CI) with normal – 6.23 (5.44; 6.97) and overweight – 21.92 (19.92; 23.88), and for T2DM with normal – 36.70 (34.13; 40.03) and overweight – 76.95 (65.69; 90.63). The obtained high values of the correlation coefficient between the proposed insulin resistance index and its value determined using the standard method reflect the close relationship between these parameters.

**Conclusions.** The proposed method makes it possible to determine the severity of carbohydrate metabolism disorders, namely, insulin resistance, and can be used to assess its degree.

*Keywords:* insulin, asprosin, insulin resistance

## Введение

Ожирение и сахарный диабет (СД2Т) являются ассоциированными друг с другом неинфекционными пандемиями, охватившими население развитых стран и широко распространенными среди взрослых и детей, несмотря на усилия систем здравоохранения и принимаемые социальные меры [8]. Частота случаев возникновения СД2Т и его осложнений неуклонно растет, особенно среди взрослого трудоспособного населения, что влечет за собой социально-экономические потери [6]. По прогнозам ВОЗ, к 2030 г. более 40% населения всех стран будет иметь избыточный вес, что является основным фактором риска развития инсулинорезистентности (ИР), ведущей к развитию гипергликемии и СД2Т, нарушению функций сердечно-сосудистой системы, почек и зрения [3].

Ключевым звеном риска диабетогенных изменений является активность генов, регулирующих пролиферацию и дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток адипоцитов, при нарушении которой формируется дефицит жирового депо, и в условиях продолжающегося поступления калоража происходит гипертрофия старых адипоцитов, что активирует инфильтрацию жировой ткани провоспалительными макрофагами, в результате чего развивается субклиническое воспаление с последующим снижением чувствительности ткани к инсулину и развитием СД2Т [8]. Адипокины оказывают влияние на сердечно-сосудистую систему посредством паракринной секреции в перикардиальную и периваскулярную жировую ткань. Дисбаланс уровней провоспалительных и противовоспалительных адипокинов при нарушениях углеводного обмена является одним из первых сигналов поражения сердечно-сосудистой системы или одним из пусковых механизмов, влияющих на снижение функциональных возможностей кардиореспираторной системы, что может быть использовано для разработки персонализированного подхода к обследованию пациентов с данной патологией [2]. Гипертрофия адипоцитов сопровождается инфильтрацией жировой ткани провоспалительными макрофагами, что способствует развитию последующих нарушений углеводного обмена [8].

Резистентность к инсулину, а также нарушение функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы являются основной причиной СД2Т. Ее выраженность коррелирует с центральным ожирением, нарушением липидного обмена и гипертонией, метаболическим синдромом, приводит к тяжелому атеросклерозу, в связи с чем важно оценить ее степень у пациентов с ожирением и СД2Т для улучшения медикаментозного лечения [10]. Относительно недавно открыт новый гормон из группы адипокинов аспросин, который является регулятором важнейших реакций организма на непродолжительное голодание, усиливает аппетит, регулирует работу печени, высвобождает из нее глюкозу и повышает ее уровень в плазме [12]. Аспросин проникает через гематоэнцефалический барьер и оказывает влияние на центральную нервную систему: активирует нейроны агути-родственного пептида (AgRP) в дугообразном ядре гипоталамуса посредством связывания с рецептором протеинтирозинфосфатазы  $\delta$  (Ptpd), увеличивая аппетит и потребление пищи [9]. В печени он связывается с OLF734, усиливая выработку и высвобождение глюкозы, в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы снижает секрецию инсулина посредством стимуляции активности Jun-киназы и ингибирования уровней цАМФ, в стромальных клетках сердечной

мышечной ткани предотвращает апоптоз и гибель этих клеток, вызванных окислительным стрессом, в скелетных мышцах активирует PKC $\delta$ /SERCA2-опосредованные пути стресса/воспаления эндоплазматического ретикулума, способствуя развитию ИР [13]. В наших предыдущих исследованиях было показано значение аспросина при избыточной массе тела и при ИР для формирования кислородсвязующих свойств крови и развития возникающего метаболического дисбаланса [4, 5]. Можно предположить, что риск развития СД2Т у лиц с ожирением выше в том случае, если имеет место повышения синтеза аспросина в жировых клетках и его уровня в крови, что способствует развитию инсулиновой резистентности.

Известны различные методы оценки нарушений углеводного обмена. Широко распространен метод расчета индекса НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), который основан на определении концентраций инсулина и глюкозы натощак. Хотя данный параметр НОМА-IR относительно легко рассчитывается, но существуют определенные ограничения в его использовании, особенно у пациентов с гипергликемией натощак. В частности, показано низкая корреляция НОМА-IR с М-значением при СД2Т у пациентов с умеренной гипергликемией [11]. Так как данный метод имеет определенные недостатки, это предопределяет интерес к поиску других альтернативных методов оценки ИР.

Цель исследования – создание нового способа определения индекса инсулинорезистентности.

## Методика

Исследования были проведены на лицах мужского пола в возрастном диапазоне 45-60 лет с различной массой тела (100 исследуемых). Проводили исследование в следующих группах: здоровые, при ИР с нормальной и избыточной массой тела, при СД2Т с нормальной и избыточной массой тела.

Критерием включения пациентов в исследование было наличие ИР или СД, определяемых по критерию to the American Diabetes Association. Исследуемые лица были некурящими, не имели вредных привычек. Критериями исключения были наличие заболеваний в острой форме или хронической стадии обострения. Проведение данной работы осуществлялось в соответствии с решением Регионального этического комитета. Каждый исследуемый подписал информированное добровольное согласие на использование биологического материала.

Значение индекса массы тела (ИМТ) рассчитывалось по формуле  $ИМТ = P/H^2$ , где ИМТ – индекс массы тела, усл. ед.; P – масса (кг); H – рост (м). Интерпретация его величины осуществлялась по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения.

Производился забор венозной крови из локтевой вены. В полученных образцах плазмы крови определяли концентрацию аспросина методом иммуноферментного анализа при помощи тест-системы «ELISA Kit For Asprosin» (Biobase, China), а также концентрацию инсулина. Концентрацию глюкозы и гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) определяли спектрофотометрическим методом на анализаторе COBAS 111 (ROCHE). Для оценки ИР использовался индекс НОМА-IR, который рассчитывался по формуле:  $НОМА-IR = \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5$ .

Для анализа данных использовалась непараметрическая статистика с применением программы «Statistica 10.0». Все показатели проверяли на соответствие признака закону нормального распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка. Сравнение независимых групп проводили с помощью рангового дисперсионного анализа Крускала-Уоллеса. Достоверность полученных данных, с учётом размеров малой выборки, множественных сравнений, оценивали с использованием U-критерия Манна-Уитни. Результаты представлены как медиана (Me), 25-й и 75-й квартильный размах. Уровень статистической значимости принимали за  $p < 0,05$ . Для выявления взаимосвязи между исследуемыми параметрами использовали корреляционный анализ.

## Результаты исследования и их обсуждение

Согласно данным таблицы 1 у исследуемых с ИР и СД2Т выявлены более высокие значения ИМТ по сравнению со здоровыми. При ИР при нормальной массе тела его значение было 22,9 (22,4; 23,5) кг/м<sup>2</sup>, при избыточной массе тела – 26,9 (25,6; 29,1),  $p < 0,05$ , кг/м<sup>2</sup> а при СД2Т данный параметр имел величину при нормальной массе тела – 22,5 (21,9; 23,5) кг/м<sup>2</sup>, при избыточной массе тела – 26,9 (26,1; 28,5),  $p < 0,05$ , кг/м<sup>2</sup>.

Таблица 1. Общая характеристика исследуемых лиц с инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2 типа

Показатель	Здоровые	Инсулинорезистентность		Сахарный диабет 2 типа	
		нормальная масса тела	избыточная масса тела	нормальная масса тела	избыточная масса тела
n	20	20	20	20	20
Возраст, годы	49,0 (41,5; 55,25)	44,5 (40,0; 54,5)	45,0 (38,0; 52,5)	50,0 (42,0; 56,0)	43,5 (39,5; 56,5)
Масса тела, кг	69,5 (65,75; 72,5)	69,5 (65,0; 72,0)	82,0 (76,0; 87,0) *#	69,0 (66,0; 72,2)	79,0 (74,7; 84,2) *#
Рост, м	1,75 (1,74; 1,77)	1,75 (1,73; 1,77)	1,73 (1,70; 1,75)	1,76 (1,74; 1,77)	1,72 (1,69; 1,74)
Окружность талии, см	87,5 (86,0; 89,5)	87,5 (86,0; 89,5)	98,0 (95,5; 103,0) *#	89,0 (87,0; 91,0)	96,5 (93,7; 100,5) *#
Обхват бедер, см	93,0 (88,75; 94,5)	93,0 (87,5; 97,0)	102,5 (99,5; 108,0) *#	91,5 (87,0; 94,)	109,5 (107,7; 112,2) *#
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	22,1 (19,5; 24,8)	22,9 (22,4; 23,5)	26,9 (25,6; 29,1) *#	22,5 (21,9; 23,5)	26,9 (26,1; 28,5) *#

Примечание: изменения статистически значимы по отношению к здоровым – \*, пациентов с нормальной массой тела – #

Данные пациенты характеризовались значительными нарушениями показателей углеводного обмена в сравнении со здоровыми (табл. 2). Отмечалось повышенное содержание инсулина, гликированного гемоглобина у них и более высокое значение индекса ИР по НОМА-IR. Согласно проведенным расчетам по определению индекса ИР по стандартной методике (НОМА-IR) были получены следующие его значения: у здоровых 1,24 (1,09; 1,41), при нарушениях углеводного обмена (при ИР) с нормальной – 2,81 (2,63; 3,33),  $p < 0,05$ , и избыточной массой тела – 5,35 (4,98; 6,06),  $p < 0,05$ , при СД2Т с нормальной – 7,13 (6,18; 7,68),  $p < 0,05$ , и избыточной массой тела – 9,31 (8,18; 10,40),  $p < 0,05$ .

Таблица 2. Основные показатели метаболического профиля у лиц с инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2 типа

Показатель	Здоровые	Инсулинорезистентность		Сахарный диабет 2 типа	
		нормальная масса тела	избыточная масса тела	нормальная масса тела	избыточная масса тела
n	20	20	20	20	20
Инсулин, мкЕд/мл	6,34 (5,78; 7,17)	10,35 (9,30; 11,97)*	18,06 (17,39; 20,77)*#	19,98 (18,62; 21,45)*	23,97 (22,23; 25,39)*#
Глюкоза, ммоль/л	4,36 (4,21; 4,51)	6,25 (6,10; 6,46)*	6,61 (6,26; 6,83)*#	7,78 (7,38; 8,64)*	8,39 (7,81; 9,81)*#
HbA1c	5,4 (5,05; 5,65)	6,2 (6,05; 6,65)*	6 (5,8; 6,2)*#	6,2 (6,05; 6,4)*	6 (5,8; 6,2)*
НОМА-IR	1,24 (1,09; 1,41)	2,81 (2,63; 3,33)*	5,35 (4,98; 6,06)*#	7,13 (6,18; 7,68)*	9,31 (8,18; 10,40)*#
НОМА-AS	1,06 (0,92; 1,22)	6,23 (5,44; 6,97) *	21,92 (19,92; 23,88)*#	36,70 (34,13; 40,03)*	76,95 (65,69; 90,63)*#

Примечание: изменения статистически значимы по отношению к здоровым – \*, пациентов с нормальной массой тела – #

ИР представляет собой эволюционно выработанный защитный механизм, препятствующий избыточному усвоению пищевых компонентов, при котором в митохондриях из-за переизбытка глюкозы – субстрата, доступного для производства АТФ, образуется избыточная продукция активных форм кислорода, негативно воздействующих на внутриклеточную трансдукцию сигнала [1]. При ИР, связанной с ожирением, содержание адипонектина снижается, что ведет к активации сигнальных путей, регулирующих метаболизм, но вопрос о влиянии инсулина на синтез и секрецию адипонектина а также взаимосвязь между адипонектиновой системой и ИР в современной литературе изучен недостаточно [7]. На рисунке представлена концентрация аспирината в плазме крови в исследуемых группах. При ИР при нормальном ИМТ его величина равнялась 20,95 (18,87; 25,11) пмоль/л,  $p < 0,05$ , что выше, чем у здоровых, а при избыточной массе тела 40,26 (37,36; 41,26) пмоль/л,  $p < 0,05$ . У лиц с СД2Т при нормальном ИМТ его значение

составляло 52,8 (50,3; 54,9) пмоль/л,  $p < 0,05$ , что было значительно выше, чем у здоровых. У пациентов с данной патологией при избыточной массе тела этот параметр был выше (83,6 (79,9; 87,2) пмоль/л,  $p < 0,05$ ).

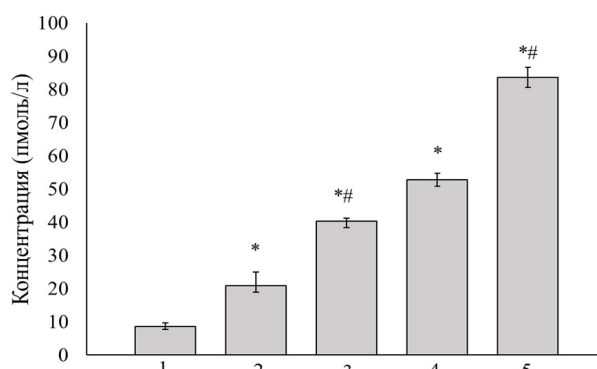


Рис. Содержание аспросина у здоровых (1) и лиц с инсулинорезистентностью (2 и 3) и сахарным диабетом 2 типа (4 и 5) с нормальной и избыточной массой соответственно. Изменения статистически значимы по отношению к здоровым – \*, пациентов с нормальной массой тела – #

Известен способ расчета индекса HOMA-AD, основанный на определении уровня инсулина и глюкозы, а также адипонектина натощак, который с последующим расчетом его значение по следующей формуле:  $\text{инсулин (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза (мг/дл)} / \text{адипонектин (мг/мл)}$  [11]. Согласно данным этих авторов этот индекс HOMA-AD является более адекватным предиктором ИР у лиц без диабета и при СД 2 типа по сравнению с используемым индексом HOMA-IR [11]. Однако, он также имеет определенные ограничения в своем использовании, требует определение сложных параметров, трудоемок. Нами предлагается рассчитывать индекс ИР (HOMA-AS), на основании определения концентрации инсулина, глюкозы и аспросина в плазме крови с последующим расчетом его величины по формуле:  $\text{HOMA-AS} = [\text{инсулин (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза (мкмоль/л)} \times \text{аспросин (пмоль/л)}] / 225$ .

Расчитанные значения индекса ИР по стандартной и предлагаемой нами методике представлены в табл. 2. Согласно проведенным расчетам по определению индекса ИР по предлагаемой методике были получены следующие его значения: в контроле 1,06 (0,92; 1,22), при нарушениях углеводного обмена (ИР) с нормальной – 6,23 (5,44; 6,97) и избыточной массой тела – 21,92 (19,92; 23,88), а при СД2Т с нормальной – 36,70 (34,13; 40,03) и избыточной массой тела – 76,95 (65,69; 90,63). В сравнении с данными стандартной методики изменение предлагаемого показателя достаточно сильно коррелирует между собой, что подтверждается соответствующими коэффициентами корреляции. В группе пациентов с ИР отмечены корреляционные взаимосвязи между индексами HOMA-AD и HOMA-AS для нормальной и избыточной массой тела  $r = 0,55$  ( $p < 0,012$ ) и  $r = 0,80$  ( $p < 0,00002$ ), соответственно, а для пациентов с СД2Т выявлены их также высокие значения для соответствующих групп:  $r = 0,94$  ( $p < 0,0000000006$ ) и  $r = 0,95$  ( $p < 0,0000000001$ ). Полученные высокие значения коэффициента корреляции между предложенным индексом ИР и его значением, определяемого по стандартной методике, отражают тесную связь между этими параметрами и их достоверность.

## Заключение

Таким образом, предлагаемый способ позволяет определять выраженность нарушений углеводного обмена, а именно, ИР, и может быть использован для оценки ее степени. Его применение обладает большой практической значимостью и перспективностью для здравоохранения, что позволит совершенствовать подходы направленной терапии и коррекции нарушений углеводного обмена.

## Литература (references)

1. Аникин Д.А., Демко И.В., Соловьева И.А. и др. Место свободнорадикального окисления в патогенезе метаболического синдрома // Профилактическая медицина. – 2022. – Т.25, №11. – С. 98-104. [Anikin D.A., Demko I.V., Solovyeva I.A. i dr. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2022. – V.25, N11. – P. 98-104. (in Russian)]

2. Венгржиновская О.И., Бондаренко И.З., Шацкая О.А. и др. Адипокины и кардиореспираторная система у молодых пациентов с сахарным диабетом 1-го типа // Терапевтический архив. – 2022. – V.94, N10. – P. 1143–1148. [Vengrzhinovskaya O.I., Bondarenko I.Z., Shatskaya O.A. i dr. *Terapevticheskij arhiv*. Therapeutic archive. – 2022. – V.94, N10. – P. 1143–1148. (in Russian)]
3. Воротников А.В., Попов Д.В., Махновский П.А. Сигнализация и генная экспрессия в скелетной мышце при диабете 2 типа: текущие результаты и перспективы широкозахватных подходов // Биохимия. – 2022. – Т.87, №9. – С. 1260-1276. [Vorotnikov A.V., Popov D.V., Mahnovskij P.A. *Biohimiya*. Biochemistry. – 2022. – V.87, N9. – P. 1260-1276. (in Russian)]
4. Зинчук В.В., Аль-Джебур Д.Ш.О., Глуткина Н.В. Кислородсвязывающие свойства крови при инсулинорезистентности с различным содержанием аспросина // Биомедицинская химия. – 2023. – Т. 69, № 2. – С. 133-139. [Zinchuk V.V., Al-Dzhebur D.S.O., Glutkina N.V. *Biomedicinskaya himiya*. Biomedical chemistry. – 2023. – V.69, N2. – P. 133-139. (in Russian)]
5. Зинчук В.В., Аль-Джебур Д.Ш.О., Глуткина Н.В. Роль аспросина в регуляции механизмов транспорта кислорода кровью и системы газотрансмиттеров у мужчин с различным индексом массы тела // Физиология человека. – 2023. – Т.49, №4. – С. 101-107. [Zinchuk V.V., Al-Dzhebur D.S.O., Glutkina N.V. *Fiziologiya cheloveka*. Human Physiology. 2023. – V.49, N4. – P. 101-107. (in Russian)]
6. Куркин Д.В., Абросимова Е.Е., Бакулин Д.А. и др. Роль NO-ергической системы в регуляции углеводного обмена и развитии сахарного диабета // Успехи физиологических наук. – 2022. – Т.53, №1. – С. 88-104. [Kurkin D.V., Abrosimova E.E., Bakulin D.A. i dr. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. Progr in Physiol Science. – 2022. – V.53, N1. – P. 88-104. (in Russian)]
7. Учасова Е.Г., Груздева О.В., Белик Е.В., Дылева Ю.А. Адипонектин и инсулин: молекулярные механизмы реализации метаболических нарушений // Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 188–197. [Uchasova E.G., Gruzdeva O.V., Belik E.V., Dyleva Yu.A. *Byulleten' sibirskoj mediciny*. Bulletin of Siberian Medicine. – 2020. – V.19, N3. – P. 188-197 (in Russian)]
8. Шестакова М.В., Шестакова Е.А., Скляник И.А., Стафеев Ю.С. Ожирение и сахарный диабет – всегда ли вместе? // Терапевтический архив. – 2022. – Т.94, №10. – С. 1131–1135. [Shestakova M.V., Shestakova E.A., Sklyanik I.A., Stafeev YU.S. *Terapevticheskij arhiv*. Therapeutic archive. – 2022. – V.94, N10. – P. 1131-1135. (in Russian)]
9. Feng B., Liu H., Mishra I. et al. Asprosin promotes feeding through SK channel-dependent activation of AgRP neurons // Science Advances. – 2023. – V.9, N8. – P. 1-14.
10. Makiel K., Suder A., Targosz A. et al. Exercise-Induced Alternations of Adiponectin, Interleukin-8 and Indicators of Carbohydrate Metabolism in Males with Metabolic Syndrome // Biomolecules. – 2023. – V.13, N5. – P. 1-18.
11. Matsuhisa M., Yamasaki Y., Emoto M. et al. A novel index of insulin resistance determined from the homeostasis model assessment index and adiponectin levels in Japanese subjects // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2007. – V.77, N1. – P. 151-154.
12. Romere C., Duerrschmid C., Bournat J. et al. Asprosin, a fasting-induced glycogenic protein hormone // Cell. – 2016. – V.165, N3. – P. 566-579.
13. Yuan M., Li W., Zhu Y. et al. Asprosin: A Novel Player in Metabolic Diseases // Frontiers in Endocrinology. – 2020. – V.11. – P. 1-7.

### Информация об авторах

Аль-Джебур Джаафар Шати Оваид – аспирант кафедры биохимии, УО «Гродненский государственный университет им. Янки Купалы» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: jaafarshati@gmail.com

Зинчук Виктор Владимирович – доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: zinchuk@grsmu.by

Глуткина Наталия Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент, 1-й кафедры внутренних болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: glutkina@mail.ru

Подопригора Маргарита Витальевна – студент лечебного факультета УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: podoprigora.margarita9@mail.ru

Зинчук Владимир Викторович – врач-реаниматолог УЗ «Гродненская университетская клиника». Минздрава Республики Беларусь. E-mail: regclinic@gosb.by

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 13.02.2024

Принята к печати 15.03.2024



УДК 616.441-008.63:504.75

3.1.19 Эндокринология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.1.18 EDN: NIOSUY

**РОЛЬ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ В РАСПРОСТРАНЁННОСТИ ЭНДЕМИЧЕСКОГО ЗОБА НАСЕЛЕНИЯ****© Караева А.Ф.<sup>1</sup>, Моллаева Н.Р.<sup>1</sup>, Овчинникова М.А.<sup>2</sup>, Минатулаева А.Т.<sup>1</sup>,  
Азбалаева М.С.<sup>1</sup>, Адилова М.А.<sup>1</sup>, Салихов Ш.К.<sup>3</sup>, Яхияев М.А.<sup>3</sup>**<sup>1</sup>Дагестанский государственный медицинский университет, Россия 367000, Махачкала, пл. им. Ленина, 1<sup>2</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Россия 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8/2<sup>3</sup>Прикаспийский институт биологических ресурсов ДФИЦ РАН, Россия 367000, Махачкала, ул. М. Гаджиева, 45*Резюме*

**Цель.** Работа посвящена изучению геохимической роли Zn, Cu, Mn, Co в развитии эндемического зоба населения Дагестана.

**Методика.** Источником данных числа пациентов с диагнозом эндемический зоб явились показатели РМИАЦ Минздрава Дагестана. Содержание Zn, Cu, Mn, Co в почвах установлено методом ААС на Hitachi 170-70.

**Результаты.** Количество пациентов, в Кизлярском, Кизилюртовском, Хасавюртовском и Бабаюртовском районах, с диагнозом эндемический зоб было 1,53; 3,55; 3,87; 5,7% населения. Анализ связи количества пациентов с диагнозом эндемический зоб и уровня содержания в почвах элементов (Zn, Cu, Mn, Co) показал, что низкий уровень Zn, Cu, Co и высокое содержание Mn в почвах оказывает влияние на болезненность и заболеваемость данной патологией населения равнинного Дагестана. Обнаружена высокая положительная корреляционная связь по Mn и высокая отрицательная – по Zn, Cu, Co с патологией эндемического зоба.

**Заключение.** В этиологии эндемического зоба, помимо йода, принимают участие Zn, Cu, Mn, Co, влияющие на функционирование щитовидной железы. В связи с тем, что содержание элементов в рационе обусловлено геохимическим статусом территории, на которой были выращены продукты питания, на государственном уровне практикуют завоз продукции сельского хозяйства из других регионов мира. Помимо этого, практикуется обогащение недостающими элементами вод и продуктов питания в промышленном масштабе.

*Ключевые слова:* окружающая среда, почва, Zn, Cu, Mn, Co, эндемический зоб

**ROLE OF THE ENVIRONMENT IN THE PREVALENCE OF ENDEMIC GOITER IN THE POPULATION**  
Karaeva A.F.<sup>1</sup>, Mollaeva N.P.<sup>1</sup>, Ovchinnikova M.A.<sup>2</sup>, Minatulaeva A.T.<sup>1</sup>, Azbalaeva M.S.<sup>1</sup>,  
Adilova M.A.<sup>1</sup>, Salikhov Sh.K.<sup>3</sup>, Yahiyayev M.A.<sup>3</sup><sup>1</sup>Dagestan State Medical University, 1, Lenin Square, 367000, Makhachkala, Russia<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8/2, Trubetskaya St., 119048, Moscow, Russia<sup>3</sup>Precaspian Institute of Biological Resources of the Russian Academy of Sciences, 45, M. Gadzhieva St., 367000, Makhachkala, Russia*Abstract*

**Objectives.** The work is devoted to the study of the geochemical role of Zn, Cu, Mn, Co in the development of endemic goiter in the population of Dagestan.

**Methods.** The data source for the number of patients diagnosed with endemic goiter was the indicators of the RMIAC of the Ministry of Health of Dagestan. The content of Zn, Cu, Mn, Co in soils was determined by the AAC method on Hitachi 170-70.

**Results.** The number of patients diagnosed with endemic goiter in Kizlyar, Kizilyurt, Khasavyurt and Babayurt districts was 1.53; 3.55; 3.87; 5.7% of the population. An analysis of the relationship between the number of patients diagnosed with endemic goiter and the level of elements (Zn, Cu, Mn, Co) in soils showed that low levels of Zn, Cu, Co and high Mn content in soils affect the morbidity and mortality of

this pathology in the population of lowland Dagestan. A high positive correlation was found for Mn and a high negative correlation for Zn, Cu, Co with the pathology of endemic goiter.

**Conclusion.** In addition to iodine, Zn, Cu, Mn, Co, which affect the functioning of the thyroid gland, participate in the etiology of endemic goiter. Due to the fact that the content of elements in the diet is due to the geochemical status of the territory where food was grown, the import of agricultural products from other regions of the world is practiced at the state level. In addition, the enrichment of missing elements of water and food on an industrial scale is practiced.

*Keywords:* surrounding environment, soil, Zn, Cu, Mn, Co, endemic goiter

## Введение

В связи с прогрессирующим ростом заболеваемости эндокринной патологией, в России и мире актуальными становятся вопросы профилактики и лечения этой группы заболеваний. Болезни эндокринной системы часто сопровождаются развитием сопутствующей патологии и осложнений, что отрицательно влияет на качество жизни и выживаемость пациентов [7]. По данным ВОЗ, в условиях дефицита йода живут более 2 млрд. человек, среди них почти у 700 млн. человек выявлен эндемический зоб. В РФ не существует территорий, на которых население не подвергалось бы риску развития йоддефицитных состояний [4]. Рост числа пациентов с патологиями требует специального контроля над состоянием здоровья населения, в связи с чем нужны данные о этиологии болезни, способах диагностики, профилактики и лечения.

Многие болезни имеют геохимическую природу распространения. Элементный статус организма во многом определяется геохимическими характеристиками конкретной местности. Геохимические болезни населения Дагестана во многом определяются элементным статусом окружающей среды [5]. Brevik рассмотрел, как почвы в мире влияют на здоровье человека. Он считает, что риск здоровью обусловлен дисбалансом ряда макро- и микроэлементов в окружающей среде, приводящий к заболеваниям населения [11]. При недостатке элемента в почве, его нехватка наблюдается в растениях, в продуктах питания. Снижение или повышение концентрации в организме жизненно необходимых элементов, поступающих с питанием, порождает микроэлементоз – нарушение обмена веществ [8]. Экосистемы Дагестана содержат уменьшенное количество ряда элементов, что приводит к геохимическим заболеваниям местного населения [9, 10].

Российские ученые определили, что наряду с дефицитом йода, дисбаланс Fe, Mn, Co, Cu, Вr является причиной функционирования щитовидной железы и распространенности эндемического зоба [3]. Зарубежные авторы [14, 15] также указывают на элемент зависимую геохимическую природу распространения эндокринных заболеваний среди населения. В Дагестане в свою очередь обнаружено, что содержание йода в окружающей среде не всегда связано с распространением патологии зоба [1, 2].

Целью исследования явилось выявление связи распространенности эндемии зоба населения Дагестана с содержанием Zn, Cu, Mn, Co в почвах.

## Методика

Выборка была сплошной, без деления по половому признаку. Было выполнено наблюдательное одномоментное исследование. Обследовано взрослое трудоспособное население – 18-60 лет с диагнозом эндемический зоб, согласно показателям РМИАЦ Минздрава Республики, Дагестан по распространности эндемического зоба среди населения [6]. Методом ААС в трубчатой графитовой кювете 170-5100D на Hitachi 170-70 установлено содержание Mn, Cu, Zn, Co в почвах исследуемых районов Дагестана. При определении содержания элементов в анализируемых растворах проводили сравнение с титрами (хлориды с известной концентрацией элемента, с отклонением содержания в пределах 1%,  $P = 0,95$ ). Для описания количественных данных, в программе Microsoft Excel 2013, использовали доверительный интервал (ДИ) и среднюю арифметическую (M). С целью выявления связи между показателями числа пациентов с патологией зоба и содержанием элементов в почвах применен коррелятивный анализ по Пирсону ( $p < 0,05$ ).

## Результаты исследования и их обсуждение

В результате эволюционно выработанных механизмов адаптации 80-95% организмов приспосабливаются к данному дисбалансу, и лишь 5-20% популяции не способны справиться с регуляцией метаболических процессов, что приводит к развитию патологии [3]. Как выяснилось, распространённость среди населения патологии эндемического зоба различалась по районам (рис.), достигая 5,70% в Бабаюртовском районе. Меньше пациентов с патологией зоба было в Хасавюртовском, в Кизилюртовском и в Кизлярском районе: 3,87; 3,55; 1,53%, соответственно. Заболеваемость зобом в исследуемых районах составила: 0,25; 0,93; 1,43; 2,05%.

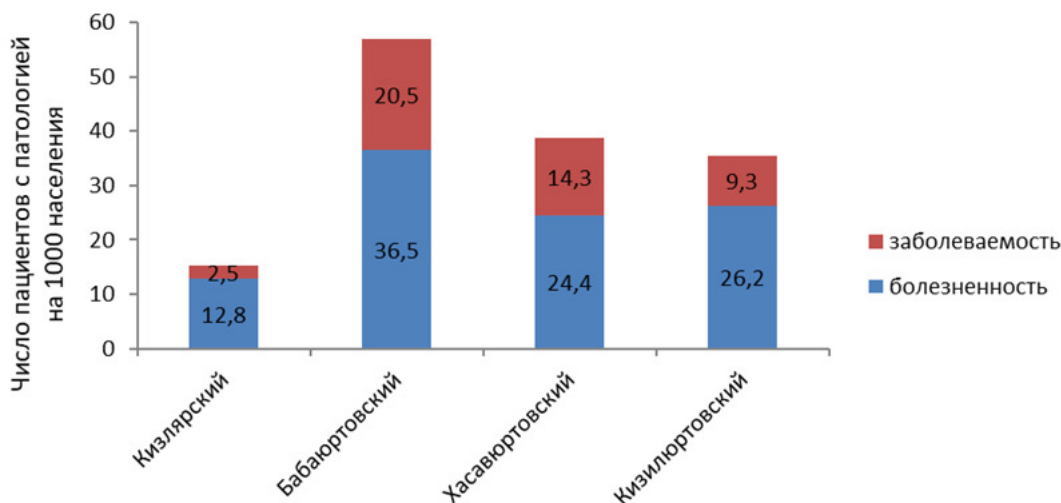


Рис. Патология эндемии зоба (болезненность/заболеваемость) населения

Полученные показатели по элементному составу почв Дагестана (табл. 1) показали вариабельность их содержания: концентрация Mn превышала среднее содержание (кларк) в почвах по Виноградову в 3-5 раз; по Zn, Cu, Co было меньше в 2-3 раза.

Таблица 1. Содержание микроэлементов в почвах Республики Дагестан

Район исследования	Подвижная форма элемента, (мг/кг) почвы, глубина 0-20 см							
	Zn		Cu		Mn		Co	
	ДИ	М	ДИ	М	ДИ	М	ДИ	М
Кизлярский	1,44-2,2	1,97	0,58-1,27	0,73	121-208	155	0,36-0,54	0,48
Бабаюртовский	0,84-1,8	1,68	0,32-0,97	0,65	136-231	181	0,43-0,71	0,67
Хасавюртовский	0,98-1,9	1,72	0,49-1,14	0,71	127-219	167	0,58-1,08	0,71
Кизилюртовский	1,12-2,0	1,83	0,65-1,58	0,91	112-164	119	0,66-1,14	0,83
кларк по Виноградову	5		1,5		40		1	

Примечание: ДИ – доверительный интервал. М – средняя арифметическая

Исследователи [3, 19] указывают на роль Mn, Zn, Cu в этиологии зоба. В нашем случае обнаружено, что в распространённости эндемии зоба имеет большое значение превышение содержания Mn в почвах выше кларка, при одновременном понижении Zn, Cu, Co, что объясняется влиянием данных элементов на функционирование щитовидной железы.

По итогам исследования обнаружена связь высокой положительной силы с содержанием Mn, высокой отрицательной с Zn, Cu, Co и болезненности /заболеваемости эндемией зоба населения (Бабаюртовский, Хасавюртовский, Кизилюртовский) районов Дагестана (табл. 2).

Таблица 2. Связь распространённости эндемического зоба и элементного состава почв

Параметры	Элемент в почвах			
	Zn	Cu	Mn	Co
Распространённость эндемического зоба	r= -0,800	r= -0,770	r= +0,770	r= -0,790

При включении в статистический анализ пациентов с патологией зоба в Кизлярском районе, не было обнаружено достоверной связи с исследованными элементами в почвах территории. Вероятно, наличие в рационе рыбы содержащей в достаточном количестве J, Cu, Zn, Co привело к тому, что в данном районе меньше всего больных патологией эндемии зоба. Рост числа пациентов с эндемией зоба несмотря на активно проводимых органами здравоохранения профилактических мероприятий по преодолению йоддефицита также свидетельствует, что немаловажное значение в искоренении исследуемой патологии играют и геохимические особенности территории, в нашем случае содержание Zn, Cu, Mn, Co в окружающей среде.

В мире присутствовали и присутствуют районы с высоким распространением эндемического зоба [17, 18]. Изученная патология населения – глобальная проблема человечества, приводящая к проблемам интеллектуального развития, многочисленных проблем с обменом веществ в организме. Исследования по выявлению этиологии эндемического зоба, ввиду глобальной значимости проблемы проводятся постоянно. Однако причиной зоба многие исследователи считают исключительно дефицит йода в окружающей среде [13, 16]. Немногочисленные исследования посвящены и роли других элементов, однако они посвящены отдельным элементам в окружающей среды [15].

Собственное исследование посвящено проблеме распространённости эндемического зоба на равнинной территории, где в отличие от горных регионов нет значимого недостатка йода в окружающей среде. Кроме того, нами обнаружена связь распространённости зоба с содержанием Zn, Cu, Co, Mn в почве – начальном звене пищевой цепи: почва-воды-растения-организм человека. Эта связь по Пирсону: высокой положительной силы с содержанием Mn ( $r = +0,770$ ); высокой отрицательной с Zn, Cu, Co ( $r = -0,800$ ;  $r = -0,770$ ;  $r = -0,790$ ).

Территория Дагестана является высокоэндемичной по зобу, поскольку здесь год от года растёт количество пациентов с данной патологией [6]. Причинами высокой распространённости патологии являются: употребление местных продуктов, содержащих йод и другие элементы в недостаточных количествах; использование неполноценных привозных продуктов зарубежного производства с содержанием вредных консервантов, вымывающих из организма и те малые количества элементов, благотворно влияющих на щитовидную железу; общее ухудшение экологии.

## Заключение

На необходимость установления связей между медицинскими показателями неинфекционных заболеваний и параметрами окружающей среды указывают многие исследователи [12, 20]. Наше исследование, показавшее, что на распространение зоба оказывают влияние Zn, Cu, Co, Mn в окружающей среде, играющие значимую роль в функционировании щитовидной железы помогут при разработке мер по искоренению данной патологии. Выявление геохимической роли Zn, Cu, Co, Mn поможет органам здравоохранения найти практический подход в лечении данной насущной проблемы человечества, и в фундаментальном плане объясняет этиологию зоба, как заболевания, обусловленного химизмом окружающей среды.

Содержание элементов в рационе человека предопределено геохимической ситуацией территории, на которой были выращены продукты питания. В связи с вышеуказанным, необходимо учитывать опыт других стран – жители многих стран на государственном уровне практикуют завоз продукции сельского хозяйства из других регионов мира, где в продуктах иное содержание элементов. Также необходимо обогащать недостающими элементами воду и продукты питания в промышленном масштабе.

## Литература (references)

1. Абусуев С.А., Моллаева Н.Р. Йоддефицит и психическое здоровье детей. – Махачкала: ИПЦ ДГМУ, 2014. – 163 с. [Abusuev S.A., Mollaeva N.R. *Iododeficit i psikhicheskoe zdorov'e detei*. Iodine deficiency and mental health of children. – Makhachkala: CPI DSMU, 2014. – 163 p. (in Russian)]
2. Абусуев С.А., Яхияев М.А., Салихов Ш.К. и др. Содержание йода в почвах и питьевых водах Дагестана и распространённость эпидемического зоба // Проблемы женского здоровья. – 2016. – Т.11, №1. – С. 26-31. [Abusuev S.A., Yahyaev M.A., Salikhov Sh.K. et al. Iodine in soils and drinking waters of Dagestan and the

- prevalence of endemic goiter. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. – Problems of women's health. – 2016. – V.11, N1. – P. 26-31. (in Russian)]
3. Артеменков А.А. Проблема профилактики эндемических заболеваний и микроэлементозов у человека // Профилактическая медицина. – 2019. – Т.22, №3. С. 92-100. [Artemenkov A.A. The problem of prevention of endemic diseases and microelementoses in humans. *Profilakticheskaya meditsina*. Preventive medicine. – 2019. – V.22, N3. – P. 92-100. (in Russian)]
  4. Заболевания и состояния, связанные с дефицитом йода. Клинические рекомендации. Российская ассоциация эндокринологов. 2020. 01.02.2024. URL: [https://edu.endocrincentr.ru/sites/default/files/recommendation\\_pdf/kr620.pdf?ysclid=lon79570dl272141534](https://edu.endocrincentr.ru/sites/default/files/recommendation_pdf/kr620.pdf?ysclid=lon79570dl272141534) [Diseases and conditions associated with iodine deficiency. *Klinicheskie rekomendatsii. Rossiyskaya assotsiatsiya endokrinologov*. Clinical recommendations. Russian Association of Endocrinologists 2020. 01.02.2024. URL: [https://edu.endocrincentr.ru/sites/default/files/recommendation\\_pdf/kr620.pdf?ysclid=lon79570dl272141534](https://edu.endocrincentr.ru/sites/default/files/recommendation_pdf/kr620.pdf?ysclid=lon79570dl272141534) (in Russian)]
  5. Оценка влияния факторов среды обитания на здоровье населения в Республике Дагестан: информационный бюллетень / отв. ред. Э.Я. Омариева. Махачкала, 2013. [Assessment of the impact of environmental factors on the health of the population in the Republic of Dagestan: information bulletin / ed. by E.Ya. Omarieva. Makhachkala, 2013. (in Russian)]
  6. Показатели состояния здоровья населения Республики Дагестан. 2004-2018 гг. 01.02.2024. URL: <https://rmiac.ru/statistika/sborniki-o-sostoyanii-zdorovya-naseleniya-respubliki-dagestan>. [Indicators of the health status of the population of the Republic of Dagestan. 2004-2018. 01.02.2024. URL: <https://rmiac.ru/statistika/sborniki-o-sostoyanii-zdorovya-naseleniya-respubliki-dagestan>. Accessed 07.11.2023] (in Russian)]
  7. Шарипова М.М., Ивкина М.В., Архангельская А.Н., Гуревич К.Г. Роль микроэлементов в развитии эндокринной патологии. Экология человека. – 2022. – Т.29, №11. – С. 753-760. [Sharipova M.M., Ivkina M.V., Arkhangelskaya A.N., Gurevich K.G. Role of microelements in the development of endocrine pathology. *Ekologiya cheloveka*. – Human Ecology. – 2022. – V.29, N11. – P. 753-760. (in Russian)]
  8. Элементный статус населения России. В 5 томах / под ред. А.В. Скального, М.Ф. Киселева. СПб.: Элби-СПб, 2010-2014 гг. [*Elementnyi status naseleniya Rossii. V 5 tomakh / pod red. A.V. Skalnogo, M. F. Kiseleva*. The elemental status of the Russian population. In 5 volumes / edited by A.V. Skalny, M.F. Kiselyov. Saint-Petersburg: Elbi-SPb, 2010-2014 gg. (in Russian)]
  9. Яхияев М.А., Салихов Ш.К., Абдулкадырова С.О. и др. Содержание магния в окружающей среде и заболеваемость населения артериальной гипертензией. Гигиена и санитария. – 2019. – Т.98, №5. – 494-497. [Yakhiyev M.A., Salikhov Sh.K., Abdulkadyrova S.O. et al. Magnesium status of the environment and population morbidity rate of arterial hypertension. *Gigiena i sanitariya*. Hygiene and Sanitation. – 2019. – V.98, N5. – P. 494-497. (in Russian)]
  10. Abdulagatov I.M., Yahyaev M.A., Salikhov Sh.K., Karaeva A.F. Soil heavy metals in Dagestan republic and human health risk assessment // *Hygiene and Sanitation*. – 2023. – V.102, N2. – P. 113-120.
  11. Brevik E.C., Slaughter L., Singh B.R. et al. Soil and Human Health: Current Status and Future Needs // *Air, Soil and Water Research*. – 2020. – V.13. – P. 117862212093444.
  12. Dhimal M., Neupane T., Dhimal M.L. Understanding linkages between environmental risk factors and noncommunicable diseases. A review // *FASEB BioAdvances*. – 2021. – V.3, N5. – P. 87-294.
  13. Hatch-McChesney A., Lieberman H.R. Iodine and iodine deficiency: a comprehensive review of a re-emerging issue // *Nutrients*. – 2022. – V.14, N17. – P. 3474.
  14. He J., Li G., Zhu Z. et al. Associations of exposure to multiple trace elements with the risk of goiter: A case-control study // *Environmental Pollution*. – 2021. – V.288. – P. 117739.
  15. Köhrle J. Selenium, Iodine and Iron–Essential Trace Elements for Thyroid Hormone Synthesis and Metabolism // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – V.24, N4. – P. 3393.
  16. Nedić O. Iodine: Physiological importance and food sources // *eFood*. – 2023. – V.4, N1. – P. e63.
  17. Pearce E.N., Zimmermann M.B. The prevention of iodine deficiency: A history // *Thyroid*. – 2023. – V.33, N2. – 143-149.
  18. Wei R., Wang Z., Zhang X. et al. Burden and trends of iodine deficiency in Asia from 1990 to 2019 // *Public Health*. – 2023. – V.222. – P. 75-84.
  19. Wróblewski M., Wróblewska J., Nuszkievicz J. et al. The Role of Selected Trace Elements in Oxidoreductive Homeostasis in Patients with Thyroid Diseases // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – V.24, N5. – P. 4840.
  20. Zaikina I.V., Komleva N.E., Mikerov A.N. et al/ Importance of actual nutrition in the prevention of non-infectious diseases // *Medical News of North Caucasus*. – 2021. – V.16, N2. – P. 227-231.

**Информация об авторах**

*Караева Айназ Фаруховна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Dr.inez70@mail.ru

*Моллаева Наида Раджабовна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии, медицинской психологии и наркологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: naidadgma@mail.ru

*Овчинникова Марина Алексеевна* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). E-mail: msafonicheva@gmail.com

*Минатулаева Аминат Тагировна* – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: minatulaeva2003@cloud.com

*Азбалаева Марита Сеидовна* – студентка ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: azbalaeva15@gmail.com

*Адилова Мадина Арсланбековна* – ассистент кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: adilovamadinars@yandex.ru

*Салихов Шамиль Курамагомедович* – научный сотрудник лаборатории почвенных и растительных ресурсов ФГБУН «Прикаспийский институт биологических ресурсов» Дагестанского ФИЦ РАН. E-mail: salichov72@mail.ru

*Яхияев Магомедпазил Атагишиевич* – научный сотрудник лаборатории почвенных и растительных ресурсов ФГБУН «Прикаспийский институт биологических ресурсов» Дагестанского ФИЦ РАН. E-mail: pazil59@mail.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 16.01.2024

Принята к печати 15.03.2024

УДК 616-085

3.1.22 Инфекционные заболевания

DOI: 10.37903/vsgma.2024.1.19 EDN: OLTEFC

**ХРОНИЧЕСКАЯ АКТИВНАЯ ЭПШТЕЙН-БАРР ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ:  
СОВРЕМЕННЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ  
© Емельянов А.С.<sup>1</sup>, Емельянова А.Н.<sup>1</sup>, Пономарева А.А.<sup>1</sup>, Муратова Е.А.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Читинская государственная медицинская академия, 672000, Россия, Чита, ул. Горького, 39а<sup>2</sup>Краевая клиническая инфекционная больница, Россия, 672042, Чита, ул. Труда, 21*Резюме*

**Цель.** Изучить эффективность комбинации противовирусных препаратов у пациентов с реактивацией хронической Эпштейн-Барра вирусной инфекции (ХЭБВИ).

**Методика.** Для оценки функциональной активности иммунокомпетентных клеток на разных этапах заболевания при проведении противовирусной терапии проводилась оценка показателя лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА).

**Результаты.** При анализе регресса клинических проявлений при реактивации ХЭБВИ выявлена тенденция к более быстрому купированию всего симптомокомплекса при включении в базисную терапию комбинации противовирусных препаратов: Панавир® и меглюмина акридонацетат (Циклоферон®). У пациентов основной группы достоверно короче были сроки проявлений синдрома тонзиллита, увеличения и болезненности периферических лимфатических узлов, гепатомегалии, длительность лихорадочного периода. Установлено, что у пациентов, получавших панавир+циклоферон, количество розеткообразующих лимфоцитов повышалось до  $11,9 \pm 1,2\%$ , что в 1,3 раза больше по сравнению с группой, принимавших ацикловир ( $8,9 \pm 0,9\%$ ).

**Выводы.** В результате применения препаратов Панавир® и меглюмина акридонацетат (Циклоферон®) при ХЭБВИ сопровождался не только терапевтическим эффектом, но и нормализацией лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии, что отражало стабилизацию патологического процесса и, соответственно, свидетельствовало о большей эффективности комплексной терапии данными препаратами.

*Ключевые слова:* хроническая Эпштейн-Барра вирусная инфекция, терапия ХЭБВИ, противовирусные препараты, лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия

**CHRONIC ACTIVE EPSTEIN-BARR VIRAL INFECTION:  
MODERN PATHOGENETICALLY BASED APPROACHES TO TREATMENT  
Emelyanov A.S.<sup>1</sup>, Emelyanova A.N.<sup>1</sup>, Ponomareva A.A.<sup>1</sup>, Muratova E.A.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Chita State Medical Academy, 39A, Gorky Street, Chita, 672000, Russia<sup>2</sup>State Health Care Institution «Clinical Medical Center of Chita», 21, Truda Street, Chita, 672042, Russia*Abstract*

**Objective.** The aim was to study the effectiveness of a combination of antiviral drugs in patients with reactivation of chronic Epstein-Barr viral infection.

**Methods.** In order to assess the functional activity of immunocompetent cells at various stages of disease, the antiviral therapy was evaluated in terms of the rate of lymphocyte-platelet adhesion (LPA).

**Results.** In patients with reactivation of CHEBVI, a convincing tendency towards faster relief of the entire symptom complex was revealed when differential antiviral drugs were included in the basic therapy: Panavir® and meglumine acridone acetate (Cycloferon®). In the patients of the main group, the duration of manifestations of tonsillitis syndrome, enlargement and pain of peripheral lymph nodes, hepatomegaly, and the duration of the febrile period were significantly shorter. It was established that in patients receiving panavir+cycloferon, the number of outlet-forming lymphocytes increased to  $11.9 \pm 1.2\%$ , which is by 1.2 times more compared to the group taking acyclovir ( $8.9 \pm 0.9\%$ ).

**Conclusion.** The use of panavir and cycloferon for EBVI was accompanied not only by a therapeutic effect but also the normalization of LPA indices which reflected stabilization of the pathological process and, accordingly, indicated a greater effectiveness of the therapy carried out with this antiviral drug.

**Keywords:** chronic Epstein-Barr viral infection, therapy of chronic EBVI, antiviral drugs, lymphocyte-platelet adhesion

## Введение

Проблема хронической Эпштейн-Барр вирусной инфекции (ХЭБВИ) в настоящее время привлекает внимание врачей различных специальностей. Трудность диагностики и определения тактики ведения больного связана с полиморфизмом клинических вариантов течения заболевания [7]. Однозначно доказана взаимосвязь Эпштейн-Барр вируса (ЭБВ) с развитием различных клинических синдромов и патологических состояний. При хронической активной ЭБВ-инфекции [ХАЭБВИ] довольно часто наблюдаются длительный субфебрилитет, слабость и снижение работоспособности, боли в горле, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, печеночная дисфункция, неврологические нарушения [7-8]. Возможными вариантами проявления активной формы ХЭБВИ могут быть и хронический инфекционный мононуклеоз и генерализованный процесс с поражением центральной нервной системы, миокарда, почек, развитием гемофагоцитарного синдрома [7-8, 12-13].

Лечение любой формы ХЭБВИ составляет большую проблему для современной медицины. Исход первичного инфицирования ЭБВ не однозначен: при адекватном иммунологическом ответе происходит формирование латентной формы инфекции, снижение иммунитета способствует реактивации инфекции с манифестными проявлениями [5]. Кроме того, на сегодняшний день не разработано общепринятых принципов этиотропного лечения ХАЭБВИ, так как препараты с противовирусной активностью не позволяют элиминировать возбудитель из организма, и основой лечения является симптоматическая и патогенетическая терапия [5], однако нет и патогенетически обоснованной схемы лечения больных при активации ХЭБВИ [8, 11].

Среди этиотропных препаратов в терапии герпесвирусных инфекций занимают ациклические аналоги нуклеозидов. Однако доказательная база свидетельствует, что ацикловир (ганцикловир и др.) и ингибиторы полимеразы (фоскарнет), подавляющие репликацию ЭБВ и уменьшающие содержание вируса в слюне (но не санирующие ее полностью) [11], не оказывают клинического эффекта на тяжесть и продолжительность симптомов Эпштейн-Барр вирусной инфекции, так как синдромокомплекс связан не с прямым цитопатическим действием вируса в инфицированных тканях, а с опосредованным иммунопатологическим ответом ЭБВ-инфицированных В-лимфоцитов, циркулирующих в крови и находящихся в клетках пораженных органов [11]. Поэтому продолжается поиск препаратов, подавляющих размножение (репликацию) вирусов, а также восстанавливающих противовирусную защиту организма.

У российского растительного препарата Панавир® был выявлен противовирусный эффект при назначении пациентам с герпес-вирусной инфекцией [6]. Установлено, что Панавир® это один из группы препаратов, оказывающих комбинированное действие на репродукцию вирусов, синтез нуклеиновых кислот и стадию выхода вирионов [6]. Обоснованность применения при ХЭБВ-инфекции иммунокорректирующих препаратов объясняется длительной персистенцией ЭБВ, которая приводит к угнетению клеточного иммунитета, факторов неспецифической защиты, интерферонпродуцирующей функции лейкоцитов [9].

В комплексной терапии при тяжелом течении ХАЭБВИ рекомендуется использовать меглюмина акридонатацетат (Циклоферон®), обладающего широким спектром биологической активности: противовирусной, иммуномодулирующей, противовоспалительной, антипролиферативной, противоопухолевой, радиопротективной и др. [1, 4]. При введении в организм меглюмина акридонатацетат (Циклоферон®) индуцирует синтез раннего эндогенного интерферона  $\alpha/\beta$ -типа. меглюмина акридонатацетат (Циклоферон®) активизирует Т-лимфоциты и естественные киллерные клетки, нормализует баланс между субпопуляциями Т-хелперов и Т-супрессоров, усиливает активность гамма-интерферонов. По данным ряда авторов, обладает прямым и опосредованным (через выработку ИФН) иммуноотропным эффектом [1, 4].

Известно, что клетками-мишенями ЭБВ являются: клетки лимфоидного ряда (Т- и В- лимфоциты), НК-клетки, нейтрофилы, моноциты/макрофаги, эпителиальные, эндотелиальные, плазматические, дендритные клетки, клетки лимфоидных фолликулов, гладкой мускулатуры и др. [7-10]. Массивный выход зрелых вирусных частиц, сопровождается гибелью клеток, развитием некроза



эпителия, что, в свою очередь, инициирует разрушение естественного защитного барьера, приводящее к вирусемии [2, 3].

Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия (ЛТА) – способность лимфоцитов вступать в контакт с тромбоцитами. Являясь показателем иммунологической реактивности при патологических процессах, ЛТА отображает изменения как в системе гемостаза, так и в системе иммунитета, а также позволяет прогнозировать течение патологического процесса [2]. При этом эта функция взаимодействия клеток при Эпштейна-Барра вирусной инфекции практически не изучена.

Цель исследования – изучение эффективности комбинации противовирусных препаратов у пациентов с реактивацией хронической Эпштейн-Барра вирусной инфекции.

## Методика

Исследуемую группу составили 30 пациентов в возрасте от 15 до 54 лет с диагнозом ХАЭБВИ, находившихся на стационарном лечении в ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» г. Читы. Критериями включения пациентов в исследования были: хроническая активная ЭБВ-инфекция, наличие положительной реакции на ДНК Эпштейн-Барр вируса в мазках из ротоглотки, слюне, лейкоцитах периферической крови или соскобах из эрозий и язв ротовой полости методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), оценивались данные клинического осмотра. Все больные обследованы на вирусные гепатиты, ВИЧ, цитомегаловирусную инфекцию (ЦМВИ), вирус герпеса 6-го типа (ВПГ-6) – получены отрицательные результаты.

Пациенты были рандомизированы на 2 группы, репрезентативные по полу, возрасту, срокам поступления в стационар. Пациенты основной группы (15 человек), помимо базисной терапии (жаропонижающие, местные антисептические средства для обработки рото- и носоглотки) получали комбинацию противовирусных препаратов: Панавир® и меглюмина акридоната (Циклоферон®). Панавир® назначался внутривенно по 200 мкг 3 раза с интервалом 48 часов. меглюмина акридоната (Циклоферон®) – перорально по 0,6 г/сут по схеме на 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, а далее – 0,45 г/сут на 11-й, 14-й, 17-й, 20-й, 23-й, 26-й и 29-й дни.

Пациенты группы сравнения (15 человек) получали базисную терапию и ацикловир. Использованы данные гемограмм, биохимического анализа, полученные с помощью автоматических гематологических анализаторов (SysmexXS-1000i).

Исследование лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии выполнено по методу, предложенному Ю.А. Витковским и соавт. (1999) [2]. Подсчитывали число лимфоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов на 100 клеток. Степень агрегации определяли как число кровяных пластинок, адгезированных на поверхности одного лимфоцита (отн. ед.) [2]. Для сравнительной оценки показателя лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования использовали кровь 30 здоровых человек (контрольная группа) аналогичного возраста и пола. Эффективность терапии оценивали по срокам уменьшения симптомов интоксикации, купирования других клинических проявлений болезни, исследования показателя ЛТА до лечения, на 3-4 и 6-7 сутки болезни.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Microsoft Office Excel 2013. Для представления количественных величин вычисляли среднее значение (M), стандартное отклонение (SD). При наличии статистически значимых различий попарное сравнение групп осуществлялось с использованием критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Статистическую достоверность оценивали при  $p < 0,05$ . При проведении исследования были учтены все законодательные и этические требования.

## Результаты исследования

Анализ клинических данных выявил у всех обследованных пациентов типичное течение заболевания, характеризующееся лихорадкой, умеренным лимфопрлиферативным синдромом, гепатоспленомегалией и появлением в крови атипичных мононуклеаров. Выявлено, что в структуре заболевших преобладали лица мужского пола – 58,3%. По возрастному признаку пациенты дифференцированы: от 15 до 25 лет – 80,1%, от 25 до 54 лет – 19,9%. При анализе анамнестических данных отмечено наличие частых простудных заболеваний (до 10 раз в год в 50,0% случаев), хронического тонзиллита (54,5%), хронического ринофарингита (31,1%), вредных привычек (курение). Оценивая клинические проявления в 100% случаев диагностировано

среднетяжелое течение заболевания, сопровождающегося ведущими жалобами, такими как длительное повышение температуры, слабость, боли в горле.

При объективном исследовании: периферическая лимфоаденопатия – 73,0%, тонзиллярный синдром – 76,3%, гиперемия ротоглотки – 100%, катарально-респираторный синдром – 45,6%, гепатолиенальный синдром – 6,1%, увеличение печени – 22,9%. В 45,0% случаев диагностировано хроническое течение ЭБВИ, при этом типичной клиники инфекционного мононуклеоза ранее у таких больных не регистрировалось. У пациентов с ХАЭБВИ отмечено наличие в анамнезе частых острых респираторно-вирусных инфекций, беспричинное повышение температуры до фебрильных цифр, а также длительный немотивированный субфебрилитет.

При анализе микробного пейзажа ротоглотки у 62,0% больных с ХАЭБВИ выявлена активация условно-патогенной микрофлоры. При анализе регресса клинических проявлений при реактивации ХЭБВИ отмечена убедительная тенденция к более быстрому купированию всего симптомокомплекса при включении в базисную терапию комбинации противовирусных препаратов: Панавир® и меглюмина акридоната (Циклоферон®). У пациентов основной группы достоверно короче были сроки проявлений синдрома тонзиллита, увеличения и болезненности периферических лимфатических узлов, гепатомегалии. Лихорадка купировалась быстрее (на 3-4 сутки от начала лечения), тогда как у больных группы сравнения температура тела нормализовалась лишь на 6-7 сутки болезни (табл. 1).

Таблица 1. Сравнительная характеристика длительности клинических симптомов при реактивации ХЭБВИ в зависимости от вида терапии

Продолжительность клинических симптомов (дни)	Основная группа, n=15	Группа сравнения, n=15	U-критерий
Лихорадка	4,2±0,48	6,91±0,6*	U=336,5, Z=-1,66, p=0,04
Интоксикация	8,7±0,77	10,87±0,65*	U=341,0, Z=-4,64, p<0,001
Синдром тонзиллита	4,3±0,47	5,9±0,49*	U=311,0, Z=1,87, p=0,03
Увеличение и болезненность периферических лимфатических узлов	8,2±0,54	12,1±0,49*	U=282,0, Z=-2,47, p=0,02
Гепатомегалия	7,4±0,76	11,8±0,81*	U=303,0, Z=-2,16, p=0,015

Примечание (U-критерий Манна-Уитни): \* – достоверность различий показателей по сравнению с группой сравнения при p<0,05

В гемограмме у больных с ХАЭБВИ в 100% случаев наблюдался лейкоцитоз, при этом абсолютное число лимфоцитов в среднем –  $3,2 \times 10^9/\text{л}$ , абсолютное число моноцитов –  $0,82 \times 10^9/\text{л}$ .

В ходе исследования было обнаружено, что среди пациентов наблюдалось снижение количества ЛТА на 1-2 сутки заболевания (относительный до 7,6%, а абсолютный до  $0,26 \times 10^9/\text{л}$ ) по сравнению с группой здоровых лиц (относительный –  $15,6 \pm 1,2\%$ , абсолютный –  $0,69 \times 10^9/\text{л}$ ). Также снижалось среднее число тромбоцитов на одном лимфоците в 1,9 раза (p<0,05) (табл. 2).

Проследив изменение количества ЛТА в динамике (3-4 сутки терапии), установлено, что у пациентов, получавших панавир+циклоферон, количество розеткообразующих лимфоцитов повышалось до  $11,9 \pm 1,2\%$ , что в 1,3 раза больше по сравнению с группой, принимавших ацикловир ( $8,9 \pm 0,9\%$ ). На 6-7 сутки достоверных различий в содержании исследуемых показателей выявлено не было (табл. 2).

## Обсуждение результатов исследования

Известно, что лимфоциты образуют коагрегаты с тромбоцитами. Т-хелперы (CD4+) способны к спонтанному розеткообразованию с интактными тромбоцитами. IL-1 $\beta$  и IL-2 повышают способность хелперно-индуцирующих клеток контактировать с интактными тромбоцитами и индуцируют ее у натуральных киллеров (CD16+). Ингибиторами лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии являются IL-4, IL-10 и IFN [2].

Таблица 2. Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия у больных ХАЭБВИ (M±SD)

Период наблюдения		Контрольная группа (n=30)	Основная группа (принимающая панавир+циклоферон) (n=15)	Группа сравнения (принимающая ацикловир) (n=15)	U-критерий
1-2 сут	ЛТА, отн. %	15,6±1,2	7,6±0,7	7,3±0,9	U <sub>1</sub> =508,5, Z <sub>1</sub> =3,35, p <sub>1</sub> <0,01 U <sub>2</sub> =640,5, Z <sub>2</sub> =2,21, p <sub>2</sub> =0,02 U <sub>3</sub> =440,0, Z <sub>3</sub> =0,14, p <sub>3</sub> =0,88
	степень ЛТА	2,5±0,21	1,3±0,16	1,4±0,12	U <sub>1</sub> =476,0, Z <sub>1</sub> =3,62, p <sub>1</sub> <0,01 U <sub>2</sub> =551,5, Z <sub>2</sub> =2,98, p <sub>2</sub> <0,01 U <sub>3</sub> =355,5, Z <sub>3</sub> =-1,38, p <sub>3</sub> =0,16
3-4 сут	ЛТА, отн. %	15,6±1,2	11,9±1,2	8,9±0,9	U <sub>1</sub> =622,5, Z <sub>1</sub> =2,16, p <sub>1</sub> =0,02 U <sub>2</sub> =659,5, Z <sub>2</sub> =2,05, p <sub>2</sub> =0,02 U <sub>3</sub> =294,5, Z <sub>3</sub> =-2,12, p <sub>3</sub> =0,03
	степень ЛТА	2,5±0,21	1,7±0,11	1,4±0,09	U <sub>1</sub> =691,5, Z <sub>1</sub> =1,78, p <sub>1</sub> =0,04 U <sub>2</sub> =536,5, Z <sub>2</sub> =3,11, p <sub>2</sub> <0,01 U <sub>3</sub> =337,5, Z <sub>3</sub> =1,67, p <sub>3</sub> =0,04
6-7 сут	ЛТА, отн. %	15,6±1,2	12,4±1,1	11,8±1,1	U <sub>1</sub> =638,0, Z <sub>1</sub> =2,24, p <sub>1</sub> =0,03 U <sub>2</sub> =624,0, Z <sub>2</sub> =2,36, p <sub>2</sub> =0,02 U <sub>3</sub> =363,0, Z <sub>3</sub> =-1,28, p <sub>3</sub> =0,20
	степень ЛТА	2,5±0,21	2,1±0,19	1,6±0,18	U <sub>1</sub> =641,5, Z <sub>1</sub> =2,21, p <sub>1</sub> =0,02 U <sub>2</sub> =680,5, Z <sub>2</sub> =1,85, p <sub>2</sub> =0,03 U <sub>3</sub> =420,0, Z <sub>3</sub> =0,007, p <sub>3</sub> =0,49

Примечание (U-критерий Манна-Уитни): p<sub>1</sub> – значимость различий между основной группой и здоровыми, p<sub>2</sub> – значимость различий между группой сравнения и здоровыми, p<sub>3</sub> – значимость различий между пациентами первой группы и группы сравнения

Проведенными ранее исследованиями было установлено, что взаимодействие организма с вирусом сопровождается повышением способности лимфоцитов к взаимодействию с тромбоцитами [2-3]. Повреждение антигеном тканей и сосудистой стенки приводит к нарушению целостности эндотелия, что затрудняет экспрессию большинства адгезивных молекул, изменяя кооперацию и миграцию клеток, в результате чего расширяются функции тромбоцитов [2-3]. Активация тромбоцитов способствует усилению образования лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов, увеличение которых демонстрирует эффективное развитие адаптивного иммунного ответа с нарастанием продукции антител против вирусного антигена [2-3]. Следовательно, количество лимфоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов отражает главный симптом вирусного заболевания – лихорадку: длительная антигенная стимуляция будет сопровождаться повышением количества ЛТА, что способствует более длительному лихорадочному периоду, и наоборот [2-3].

У пациентов с ХАЭБВИ следовало бы ожидать повышение показателя и степени ЛТА. Но у таких больных происходит обратная реакция – снижаются параметры ЛТА при нарастании продукции провоспалительных цитокинов (относительно нормы до 14-16%). Как можно объяснить полученные результаты? После столкновения с вирусом активированный макрофаг посредством IL-1 индуцирует дифференцировку Т-хелперов 1-го и 2-го типа, соответственно влияющих посредством IL-10 на В-лимфоциты, которые превращаются в плазматические клетки и вырабатывают антитела. Одновременно с этим, вирус действует на Т-хелперы 2 типа, вызывая тем самым гиперпродукцию противовоспалительных цитокинов (IL-4 и IL-10), что вызывает повышение продукции антител плазматическими клетками и торможение клеточного звена иммунитета – Т-хелперов 1 типа. Дополнительно макрофагами выделяется большое количество IFN-γ, уменьшающего способность тромбоцитов и лимфоцитов к адгезии. По этой причине малое число адгезированных клеток переходит в ткани, что не обеспечивает достаточный иммунный ответ [2]. Кроме развития Т-клеточного иммунодефицита, это явление можно объяснить феноменом лейкоцитарной депрессии, который проявляется у больных лишь в тех случаях, когда в крови одновременно резко повышаются уровни IL-1β и IL-8 [2]. Эта гипотеза подтверждается исследованиями некоторых авторов, которыми было установлено, что у пациентов с ХАЭБВИ повышается уровень провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкинов 1 и 8 [1, 4, 10].

Следовательно, применение комплексной терапии меглюмина акридоната (Циклоферон®) + Панавир® можно обосновать следующим механизмом действия: исходя из того, что меглюмина акридоната (Циклоферон®) оказывает ингибирующее действие на спонтанную продукцию IL-1β и синтез IL-8 [1, 4], его применение вызовет повышение уровня лимфоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов, а применение меглюмина акридоната (Циклоферон®) в совокупности с Панавир® усиливает выработку интерферонов, которые, являясь ингибиторами

ЛТА [2], будут препятствовать повышенному лимфоцитарно-тромбоцитарному розеткообразованию. Поэтому проведение в динамике теста лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии необходимо для оценки применяемой противовирусной терапии и функциональной активности иммунокомпетентных клеток на разных этапах заболевания.

## Заключение

Применение панавира и циклоферона при ХАЭБВИ сопровождается отчетливым терапевтическим эффектом, нормализует показатели лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии, что отражает стабилизацию патологического процесса и, соответственно, свидетельствует о большей эффективности комплексной терапии данными препаратами.

## Литература (references)

1. Бажанова Е.Д. Циклоферон: механизм действия, функции и применение // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т.75, №7. – С. 40-44. [Bazhanova E.D. *Ekspериментalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. – 2012. – V.75, N7. – P. 40-44. (in Russian)]
2. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Итоги 10-летнего исследования механизмов лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии // Забайкальский медицинский вестник. – 2008. – №2. – С. 36-41. [Vitkovsky Yu.A., Kuznik B.I., Solpov A.V. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik*. – 2008. – N2. – P. 36-41. (in Russian)]
3. Емельянова А.Н., Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю., Емельянов А.С., Чупрова Г.А., Епифанцева Н.В., Климович К.И., Радюкин Н.О., Радюкина Е.О., Юрчук С.В., Витковский Ю.А. Оценка эффективности противовирусной терапии гриппа А(Н1N1) в эпидемические сезоны 2017-2018 и 2018-2019 гг. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2020. – Т.83, №3. – С. 23-27. [Emelyanova A.N., Tikhonova E.P., Kuzmina T.Yu., Emelyanov A.S., Chuprova G.A., Epifantseva N.V., Klimovich K.I., Radyukin N.O., Radyukin E.O., Yurchuk S.V., Vitkovskii Yu.A. *Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*. – 2020. – V.83, N3. – P. 23-27. (in Russian)]
4. Исаков Д.В., Исаков В.А. Циклоферон: механизмы действия и новые перспективы применения в клинической практике // Клиническая медицина. – 2015. – №9. – С. 46-51. [Isakov D.V., Isakov V.A. *Clinical Medicine*. – 2015. – N9. – P. 46-51. (in Russian)]
5. Кокорева С.П., Котлова В.Б., Разуваев О.А. Хроническая Эпштейна – Барр вирусная инфекция у детей: клинический случай // МС. – 2021. – №17. – С. 136-145. [Kokoreva S.P., Kotlova V.B., Razuvaev O.A. *Meditsinskiy sovet*. – 2021. – N17. – P. 136-145. (in Russian)]
6. Мельникова С.Е., Стовбун С.В., Коробкова Е.В., Киселёв А.В., Кучеров В.А. Эффективность применения Панавира у больных с рецидивирующим генитальным герпесом // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – №3. – С. 97-101. [Melnikova S.E., Stovbun S.V., Korobkova E.V., Kiselev A.V., Kucherov V.A. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. – 2017. – N3. – P. 97-101. (in Russian)]
7. Неверов В.А., Кузнецов Н.И. Клиническое течение хронической активной Эпштейна-Барр вирусной инфекции с синдромом микропсии // Российский семейный врач. – 2016. – №3. – С. 51-53. [Neverov V.A., Kuznetsov N.I. *Russian Family Doctor*. – 2016. – N3. – P. 51-53. (in Russian)]
8. Понежева Ж.Б., Гришаева А.А., Попова Т.И. Клинические формы вирусной инфекции Эпштейна-Барр // Российский медицинский журнал. – 2019. – №10. – С. 36-41. [Ponezheva Zh.B., Grishaeva A.A., Popova T.I. *Rossijskij medicinskij zhurnal*. Russian Medical Journal. – 2019. – N10. – P. 36-41. (in Russian)]
9. Симованьян Э.Н., Харсеева Г.Г., Ким М.А. Роль «цитокиновой среды» в иммунопатогенезе инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр вирусной этиологии // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2016. – Т.7, №3. – С. 32-37. [Simovanyan E.N., Kharseeva G.G., Kim M.A. *Sovremennyye tendentsii razvitiya nauki i tekhnologii*. Modern Trends in the Development of Science and Technology. – 2016. – V.7, N3. – P. 32-37. (in Russian)]
10. Триско А.А., Авдеева М.Г., Колесникова Н.В. Клинико-иммунологические особенности острой Эпштейна-Барр вирусной инфекции у взрослых // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2016. – Т.21, №3. – С. 130-135. [Trisko A.A., Avdeeva M.G., Kolesnikova N.V. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni*. Epidemiology and Infectious Diseases. – 2016. – V.21, N3. – P. 130-135. (in Russian)]
11. Шестакова И.В., Юшук Н.Д. Современные подходы к лечению Эпштейна-Барр вирусной инфекции у взрослых // Лечащий врач. – 2011. – №2. – С. 98-100. [Shestakova I.V., Yushchuk N.D. *Lechashchiy vrach*. – 2011. – N2. – P. 98-100. (in Russian)]

12. Draborg AH, Sandhu N, Larsen N, Lisander Larsen J, Jacobsen S, Houen G. Impaired Cytokine Responses to Epstein-Barr Virus Antigens in Systemic Lupus Erythematosus Patients // Journal of Immunology Research. – 2016. – N1. – P. 1-16.
13. Wunsch M, Hohmann C, Milles B, Rostermund C, Lehmann PV, Schroeter M, Bayas A, Ulzheimer J, Mäurer M, Ergün S, Kuerten S. The Correlation between the Virus- and Brain Antigen-Specific B Cell Response in the Blood of Patients with Multiple Sclerosis // Viruses. – 2016. – V.8, N4. – P. 105.

### **Информация об авторах**

*Емельянов Артур Сергеевич* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: artur1926@yandex.ru

*Емельянова Альвина Николаевна* – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, доцент ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: alvina1963@yandex.ru

*Пономарева Анастасия Александровна* – ассистент кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: anast-ponomareva@yandex.ru

*Муратова Елена Александровна* – заведующая отделением воздушно-капельных инфекций ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница», г. Чита. E-mail: muratovalena67@mail.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 16.01.2024

Принята к печати 15.03.2024

УДК 616.74-009.17-039.31-036.1

3.1.24 Неврология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.1.20 EDN: OSDBLT

**МИАСТЕНИЧЕСКИЙ КРИЗ В ДЕБЮТЕ МИАСТЕНИИ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ БОТУЛИНОТЕРАПИИ****© Рамазанов Г.Р., Ахматханова Л.Х.-Б., Коригова Х.В., Шевченко Е.В., Синкин М.В., Алиев И.С., Ковалева Э.А.***Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, 129090, Россия, Москва, ул. Большая Сухаревская площадь, 3**Резюме***Цель.** Повышение информированности врачей о побочных эффектах и осложнениях ботулинотерапии.**Методика.** В июне 2023 г. в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского зарегистрирован клинический случай миастенического криза в дебюте миастении после проведения ботулинотерапии**Результаты.** Данная статья посвящена опыту лечения миастенического криза, возникшего вследствие применения ботулинического токсина типа А (БТА) с косметологической целью.**Заключение.** Лечение различных неврологических заболеваний, в частности гиперкинетических синдромов, спастичности и мигрени используя ботулинический токсин произвело революцию. Однако у пациентов, получающих ботулинотерапию, могут возникать нежелательные побочные реакции в виде нейроофтальмического синдрома, а у скомпрометированных лиц – манифестация миастении. В клинической практике, перед выполнением ботулинотерапии следует определить показания для процедуры и помнить о возможных осложнениях, осуществлять тщательный сбор анамнеза и осмотр для выявления клинических симптомов, позволяющих заподозрить латентную миастению.*Ключевые слова:* миастения, ботулинотерапия, плазмаферез**MYASTHENIC CRISIS AT THE ONSET OF MYASTHENIA GRAVIS AFTER BOTULINUM THERAPY**  
Ramazanov G.R., Akhmatkhanova L.Kh.-B., Korigova Kh.V., Shevchenko E.V., Sinkin M.V., Aliev I.S., Kovaleva E.A.*Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Public Healthcare Institution of Moscow Healthcare Department, 3, Bol'shaya Suharevskaya square, 129090, Moscow, Russia**Abstract***Objective.** Raising awareness among doctors about the side effects and complications of botulinum therapy.**Methods.** In June 2023 at the Research Institute of SP named after N.V. Sklifosovsky a clinical case of myasthenic crisis at the onset of myasthenia gravis after botulinum therapy was registered.**Results.** This article is devoted to the experience of treating myasthenic crisis resulting from the use of botulinum toxin type A (BTA) for cosmetic purposes.**Conclusion.** The treatment of various neurological diseases, in particular hyperkinetic syndromes, spasticity and migraines using botulinum toxin has revolutionized. However, patients receiving botulinum therapy may experience unwanted side effects in the form of neuroophthalmic syndrome, and in compromised individuals, the manifestation of myasthenia gravis. In clinical practice, before performing botulinum therapy, one should determine the indications for the procedure and remember possible complications, carry out a thorough history taking and examination to identify clinical symptoms that allow one to suspect latent myasthenia gravis.*Keywords:* myasthenia, botulinum therapy, plasmapheresis

## Введение

Ботулинический токсин представляет собой белковый экзотоксин, продуцируемый анаэробными грамположительными бактериями *Clostridium botulinum* [16, 22]. Использование препарата в практической медицине было одобрено в 1989 году для лечения страбизма, блефаро- и гемифациального спазма [15]. Ботулинический токсин типа А (БТА) обладает высоким профилем безопасности и его применение распространено не только в косметологической практике, но и во многих отраслях медицины: неврологии, стоматологии, урологии, гастроэнтерологии. Препарат влияет на холинергические двигательные нервные окончания, блокируя высвобождение ацетилхолина, тем самым ингибирует сокращение мышечных волокон с развитием их долговременной денервации [12]. Однако, помимо локального действия, за счет диффузии ботулинического токсина через фасции или гематогенным путем, возможно распространение за пределы мышц-мишеней с развитием слабости в отдаленных мышцах. В редких случаях подобная миграция БТА может приводить к таким системным осложнениям, как ятрогенный ботулизм и миастеноподобные симптомы [4, 18].

Точная распространенность данных осложнений неизвестна, однако Lili Bai и соавт. (2018) опубликовали 86 случаев ботулизо-подобного синдрома у пациентов после инъекций БТА без предшествующего анамнеза нервно-мышечных заболеваний [4]. Частота выявления субклинической миастении после инъекций БТА неизвестна и представлена лишь единичными случаями [6, 7, 18, 24]. Миастения – аутоиммунное заболевание, вызванное образованием антител к ацетилхолиновым рецепторам. При миастении блокируются рецепторы на постсинаптической мембране, в то время как ботулинический токсин ингибирует пресинаптическое высвобождение ацетилхолина. Таким образом, сочетание этих механизмов оказывает синергетическое воздействие на нервно-мышечную передачу и истощает ее.

Ввиду развития указанных жизнеугрожающих осложнений остро возникает вопрос о тактике ведения подобных больных. В данной статье представлено клиническое наблюдение манифестации миастении после проведенной ботулинотерапии и предложены методы лечения.

Цель исследования – повышение информированности врачей о побочных эффектах и осложнениях ботулинотерапии.

## Методика

В статье представлен клинический случай дебюта миастении после применения ботулинического токсина типа А с косметологической целью.

## Описание клинического случая и его обсуждение

Пациентка 68 лет обратилась в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в связи с прогрессирующей общей слабостью, диплопией и птозом правого века. При поступлении в неврологическом статусе: сознание ясное (по шкале комы Глазго 15 баллов), ограничение движения глазных яблок влево, птоз правого века, слабость обеих трапециевидных мышц. Рост пациентки 155 см, вес 53 кг. Артериальное давление 140/90 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 62/мин, по данным ЭКГ ритм синусовый, частота дыхательных движений (ЧДД) 18/мин. Из анамнеза известно, что пациентка с целью коррекции мимических морщин за неделю до обращения выполнила инъекции ботулинического токсина типа А в мышцу «гордецов» и подкожные мышцы шеи в суммарной дозе 20 единиц. Со вторых суток после ботулинотерапии пациентка стала отмечать двоение перед глазами, в дальнейшем присоединились птоз правого века и слабость мышц шеи, в связи с чем самостоятельно выполнила магнитно-резонансную томографию головного мозга, выявлены очаги микроангиопатии (рис. 1).

При сборе анамнеза было установлено, что пациентка ранее прибегала к косметологической ботулинотерапии за три месяца до настоящего ухудшения: инъекции БТА в мимические мышцы и мышцы шеи в суммарной дозе 58 единиц. После первого введения БТА пациентка также отмечала жалобы на диплопию, общую слабость, регрессировавшие в течение двух суток. Из анамнеза жизни известно, что пациентка длительное время страдает артериальной гипертензией, получает около пяти лет постоянную антигипертензивную терапию периндоприлом в дозе 4 мг в сутки.

Показатели клинического и коагулологического анализов крови в пределах референсных значений. При оценке биохимического анализа крови выявлены гипонатриемия (128 ммоль/л), незначительное повышение уровня лактатдегидрогеназы до 254,73 Ед/л и снижение калия до 3,3 ммоль/л. Рентгенография органов грудной клетки патологии не выявила. Учитывая данные

неврологического осмотра и анамнез заболевания, пациентка с диагнозом: «миастенический синдром» госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии неврологического отделения.

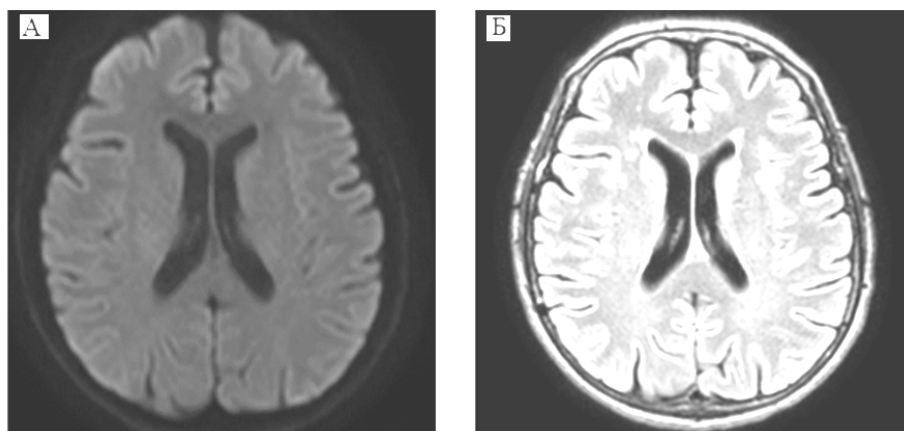


Рис. 1. МРТ головного мозга: А – режим диффузионно-взвешенного изображения (режим DWI), аксиальный срез, ограничения диффузии не выявлено; Б – режим FLAIR, аксиальный срез, представлены очаги микроангиопатии

В связи с водно-электролитными нарушениями начата инфузионная терапия 0,9% раствором хлорида натрия и 4% калия хлорида, с патогенетической целью назначен пиридостигмина бромид в суточной дозе 60 мг. Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей тромбозов не выявило, однако ввиду ограничения мобильности пациентки в условиях реанимационного отделения назначены профилактическая антикоагулянтная терапия раствором парнапарина натрия в дозе 3200 МЕ анти-Ха фактора подкожно, перемежающаяся пневмокомпрессия, занятия на механическом велотренажере, массаж нижних конечностей и аппаратная вертикализация. Лечебная физкультура также включала в себя гимнастику для глазодвигательных мышц и дренирующие дыхательные упражнения. Для исключения эндокринологической патологии осуществлено определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ), его значение составило 0,17 мкМЕ/мл. Снижение уровня тиреотропного гормона интерпретировано эндокринологом как субклинический гипертиреоз, медикаментозная коррекция не показана, рекомендовано динамическое наблюдение.

Учитывая слабость мышц шеи, глазодвигательные нарушения, выполнена стимуляционная миография: исследованы носовая мышца и двубрюшная с двух сторон. При ритмической стимуляции частотой 3 Гц в носовой мышце и двубрюшных мышцах глаза декремент амплитуды составил 48,7 и 34,6%, соответственно. В пробе с постактивационным облегчением отмечено уменьшение декремента, в период постактивационного истощения – возвращение к исходным значениям. Таким образом, нейрофизиологические данные свидетельствовали о характерном для миастении поражении на постсинаптическом уровне (рис. 2).

По данным неврологического осмотра положительной динамики не отмечено – кроме того, пациентка предъявила жалобы на затрудненное дыхание. Признаков ацидоза при оценке кислотно-щелочного состояния артериальной крови и дыхательной недостаточности не выявлено: сатурация 99%,  $pO_2$  96 мм рт.ст.,  $pCO_2$  40 мм рт.ст. Учитывая отсутствие эффекта от проводимой антихолинэстеразной терапии, с целью предупреждения фатальных осложнений было принято решение начать сеансы плазмафереза.

На третьи сутки госпитализации выполнен первый сеанс плазмообмена в объеме 2000 мл, увеличена доза пиридостигмина бромида до 30 мг трижды в сутки. Через 6 часов после окончания плазмафереза отмечена положительная динамика в виде частичного регресса птоза и увеличения силы трапецевидных мышц. Второй сеанс плазмафереза выполнен на пятые сутки госпитализации, объем плазмы составил 2225 мл. Уровень общего белка в крови после второго сеанса плазмафереза составил 73,07 г/л, альбумин 46,90 г/л. Пациентка после процедуры обратила внимание на снижение мышечной утомляемости, отсутствие затрудненного дыхания, полный регресс птоза. Объем третьего сеанса плазмафереза составил 1500 мл. На пятые сутки госпитализации отмечен полный регресс неврологического дефицита, а на восьмые сутки для дальнейшего лечения переведена в палату неврологического отделения, где проводились



мероприятия по ранней активизации пациентки до полного восстановления самостоятельной ходьбы. При контрольном исследовании биохимического, клинического и коагулологического анализов крови все показатели в пределах референсных значений. Выявлен неокклюзионный тромбоз левой общей бедренной вены, начата пероральная антикоагулянтная терапия ривароксабаном в дозе 20 мг в сутки.

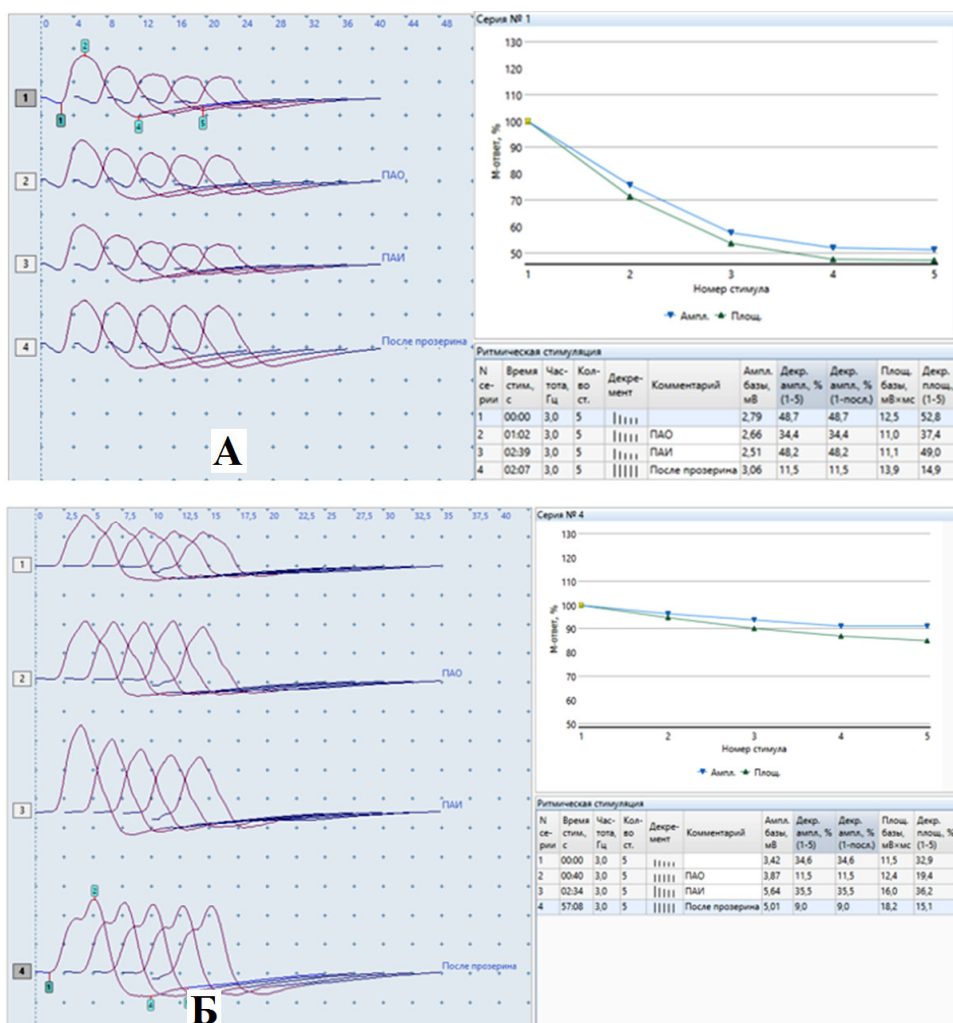


Рис. 2. Положительный декремент-тест (А – носовая мышца, Б – двубрюшная мышца)

На 11-е сутки госпитализации пациентка выписана без нарушений двигательной активности с рекомендациями о продолжении приема пиридоستيрина бромидом, контроле ТТГ через три месяца и выполнения анализа на определение уровня антител к ацетилхолиновым рецепторам. О результатах теста пациентка сообщила спустя две недели, уровень антител к ацетилхолиновым рецепторам составил 11,47 нмоль/л, что в 27 раз превышало референсное значение. Неврологом по месту жительства к терапии пиридастирина бромидом назначен метилпреднизолон в дозе 48 мг через день.

Несмотря на проводимую терапию, пациентка спустя 18 суток после выписки доставлена в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского с клиническим ухудшением. При осмотре: птоз правого века, ограничение движения глазных яблок влево, слабость мышц шеи с развитием симптома «вислой головы», тахипноэ до 24/мин. Пациентке выполнена КТ органов грудной клетки, исключена тимома, выявлены признаки инфильтративных изменений в легких (рис. 3). В клиническом анализе крови лейкоцитоз до  $13 \times 10^9/\text{л}$ , в биохимическом анализе крови снижение уровня натрия до 129 ммоль/л, нормокалиемия (3,9 ммоль/л). При оценке кислотно-щелочного состояния артериальной крови выявлены признаки гипокапнии:  $p\text{CO}_2$  34,  $p\text{H}$  7,487. В связи с клинической картиной миастенического криза пациентка госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии неврологического отделения.



Рис. 3. Компьютерная томография органов грудной клетки, признаки инфильтративных изменений

Выполнение прозериновой пробы с 0,05% раствором прозерина в дозе 0,5 мг подкожно сопровождалось положительной динамикой в виде увеличения мышечной силы разгибателей шеи (рис. 4).

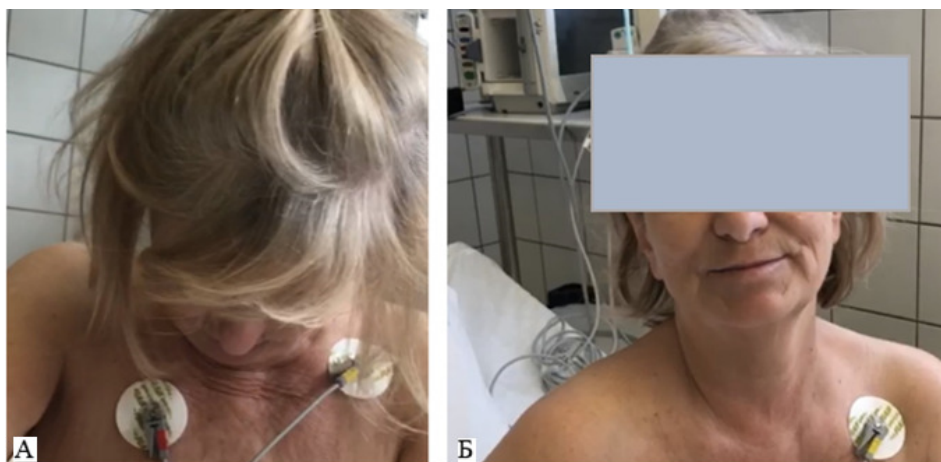


Рис. 4. А – фотография пациентки до введения прозерина; Б – фотография после прозериновой пробы, пациентка удерживает голову

Пациентке продолжена пероральная терапия метилпреднизолоном 48 мг в сутки, пиридостигмина бромидом в дозе 240 мг в сутки и неостигмина метилсульфатом 0,5 мг дважды в сутки подкожно. В связи с клинично-инструментальной картиной двусторонней пневмонии начата эмпирическая антибактериальная терапия цефоперазоном 1 грамм и сульбактамом 1 грамм два раза в сутки внутривенно капельно. На вторые сутки госпитализации состояние пациентки с отрицательной динамикой в виде прогрессирования дыхательной недостаточности на фоне миастенического криза и пневмонии, ввиду чего осуществлена интубация трахеи и начата искусственная вентиляция легких. С целью экстракорпоральной гемокоррекции на 2-е сутки выполнен сеанс плазмафереза в объеме 1500 мл. В дальнейшем последовательно выполняли плазмообмен через сутки в дозах: 1700 мл, 2000 мл и 2550 мл. В неврологическом статусе положительную динамику наблюдали после завершения курса плазмафереза в виде регресса глазодвигательных нарушений. На 5-е сутки госпитализации выполнена плановая трахеостомия. В связи с сохранением слабости дыхательных мышц с 12 суток госпитализации начата терапия внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) из расчета курсовой дозы 0,4 г/кг массы тела. Пациентке трижды выполнена трансфузия ВВИГ последовательно через сутки.

На фоне комплекса проведенных мероприятий на 15-е сутки состояние пациентки с положительной динамикой в виде восстановления самостоятельного дыхания, прекращения ИВЛ, выполнена деканюляция. На 17-е сутки пациентка переведена в неврологическое отделение, передвигалась самостоятельно, выписана с рекомендациями о продолжении антихолинэстеразной терапии и снижении дозы метилпреднизолона до полной его отмены в связи с купированием

миастенического криза. Применение ботулинического токсина типа А нашло широкое распространение в практической медицине, в том числе и в неврологии - данный вид лечения показал свою эффективность при блефароспазме, дистонии, спастичности, гиперсаливации, гипергидрозе [10, 23, 25]. Несмотря на доказанную эффективность ботулинотерапии, данные о ее безопасности и частоте побочных эффектов ограничены и в основном представлены серией клинических наблюдений. Нежелательные эффекты ботулинотерапии объединены в две группы: преходящие доброкачественные и потенциально опасные явления [9, 28]. Первая группа осложнений включает в себя местные реакции, вторая – жизнеугрожающие осложнения в виде ятрогенного ботулизма, дисфагии, анафилактической реакции, диффузной мышечной слабости. Диффузия БТА может быть генерализованной и приводить к нарушению нервно-мышечной передачи в соседних и отдаленных мышцах, что проявляется миастеноподобными синдромами [18].

В протоколах ботулинотерапии отсутствуют рекомендации о проведении диагностики миастении перед выполнением инъекций БТА. В представленном клиническом случае у пациентки без анамнеза нервно-мышечного заболевания первые симптомы миастении возникли после ботулинотерапии. У данной больной мы наблюдали латентную субклиническую миастению, которая стала очевидной лишь после повторного введения БТА и манифестировала миастеническим кризом. Диагноз был подтвержден данными нейрофизиологии и серологическим исследованием. Своевременно начатая патогенетическая терапия позволила достичь положительной динамики.

Миастенический криз – тяжелое осложнение миастении, характеризующееся остро возникшей дыхательной недостаточностью и необходимостью респираторной поддержки из-за слабости дыхательных и/или бульбарных мышц. Летальность при миастеническом кризе составляет 16%, а 18% больных выписывают из стационара для прохождения восстановительного лечения в условиях реабилитационного центра [2, 14]. Годовой риск миастенического криза у пациентов с миастенией варьирует от 2% до 3%, а в течение жизни возникает почти у 20% больных [5]. Миастенический криз может быть первым проявлением миастении у 1/5 пациентов и в два раза чаще встречается у женщин [17, 19].

Дифференциальный ряд при остро возникшей мышечной слабости должен включать тиреотоксический периодический паралич, синдром Гийена-Барре, ботулизм [1]. С этой целью в данном клиническом случае мы исследовали уровень тиреотропного гормона и выявили незначительное его снижение, не требующее назначения анти tireоидной терапии. Данные миографии и результаты иммунологического исследования сыворотки крови позволили исключить синдром Гийена-Барре и ботулизм. Лечение пациентов с миастеническим кризом проводят в условиях реанимационного отделения и включает в себя иммуномодулирующую терапию с последовательным применением ВВИГ в дозе 0,4 г/кг массы тела больного через день в течение трех или пяти дней и/или высокообменный плазмаферез с удалением 20-25 мл/кг плазмы за сеанс [13, 21]. Выбор между ВВИГ и плазмаферезом требует персонализированного подхода и зависит от морбидного фона пациента [20]. В представленном клиническом случае сочетание данных методов лечения и иммуносупрессии метилпреднизолоном показало свою эффективность и привело к восстановлению самостоятельного дыхания.

Около 85% больных миастенией чувствительны к иммуносупрессивной терапии глюкокортикостероидами, азатиоприном, микофенолата мофетиллом и циклоспорином. Однако 15-20% больных невосприимчивы к лечению, о чем свидетельствуют частое рецидивирующее течение и постоянная необходимость в высоких дозах иммуносупрессантов [3]. В связи с этим возникает вопрос о поиске альтернативных средств лечения, и в ряде исследований таким препаратом стал ритуксимаб [3, 26].

Ритуксимаб — моноклональное антитело, которое связывается с CD20 антигеном В-лимфоцитов и снижает продукцию аутоантител. Препарат вводят в дозе 1 грамм внутривенно дважды с интервалом две недели, терапевтический эффект наступает через 8-12 недель. Однако эффективность ритуксимаба при резистентной миастении продемонстрирована лишь в серии клинических наблюдений и требует проведения крупных рандомизированных исследований [8, 27]. Кроме того, в настоящее время не удалось достичь официального консенсуса в отношении лечения миастении ритуксимабом [20].

В качестве биологической терапии резистентной генерализованной серопозитивной миастении на основании исследования REGAIN в 2017 г. одобрен препарат экулизумаб [11]. Экулизумаб представляет собой таргетный ингибитор системы комплемента, который защищает нервно-мышечный синапс от разрушительного действия антитело-опосредованной активации комплемента. В приведенном исследовании положительный эффект был отмечен уже на 4 неделе терапии экулизумабом и сохранялся даже спустя год [11]. Однако в настоящее время отсутствуют

данные о применении экулизумаба у пациентов с антителами к специфической мышечной тирозин-киназе (анти-MuSK) и серонегативной миастенией, что требует дальнейшего изучения.

## Заключение

Использование ботулинического токсина произвело революцию в лечении ряда неврологических заболеваний, в частности гиперкинетических синдромов, спастичности и мигрени. У пациентов, получающих ботулинотерапию, могут возникать нежелательные побочные реакции в виде нейрофтальмического синдрома, а у скомпрометированных лиц – манифестация миастении. Практические рекомендации о выявлении субклинической миастении и миастеноподобных синдромов перед введением ботулинического токсина отсутствуют, а всеобщее скрининговое исследование титра антител к ацетилхолиновым рецепторам не введено в рутинную клиническую практику. Кроме того, нередко побочные эффекты возникают после повторного применения ботулинотерапии и независимы от дозы препарата. Таким образом, перед выполнением ботулинотерапии следует определить правильные показания для процедуры и помнить о возможных осложнениях, осуществлять тщательный сбор анамнеза и осмотр для выявления клинических симптомов, позволяющих заподозрить латентную миастению.

## Литература (references)

1. Рамазанов Г. Р., Шевченко Е. В., Ахматханова Л. Х.-Б., Петриков С. С. Тиреотоксический периодический паралич. Клиническое наблюдение // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2022. – Т.12, №5 – С. 82-87. [Ramazanov G.R., Shevchenko E.V., Akhmatkhanova L.Kh. -B., Petrikov S.S. *Thyrotoxic periodic paralysis. A case report.* Bulletin of the Medical Institute “REAVIZ”. Rehabilitation, Doctor and Health. – 2022. – V.12, N5. – P. 82-87. (in Russian)]
2. Alsheklee A., Miles J.D., Katirji B. et al. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals // *Neurology.* –2009. – V.72, N15. – P. 1548-1554.
3. Anderson D., Phan C., Johnston W.S., Siddiqi Z.A. Rituximab in refractory myasthenia gravis: a prospective, open-label study with long-term follow-up // *Annals of Clinical and Translational Neurology.* – 2016. – V.3, N7. – P. 552-555.
4. Bai L., Peng X., Liu Y. et al. Clinical analysis of 86 botulism cases caused by cosmetic injection of botulinum toxin (BoNT) // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – V.97, N34. – P. e10659.
5. Bird SJ. Overview of the treatment of myasthenia gravis. – UpToDate.: 2020.
6. Brunnschweiler H., Fuhr P., Steck A.J. P. Fuhr A.J.S. First clinical manifestation of myasthenia gravis after injection of botulinum toxin for cervical dystonia // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology.* – 1997. – V.102, N3. – P. 28-29.
7. Borodic G. Myasthenic crisis after botulinum toxin // *The Lancet.* – 1998. – V. 352, N9143. – P. 1832.
8. Díaz-Manera J., Martínez-Hernández E., Querol L. et al. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia // *Neurology.* – 2012. – V.78, N3. – P. 189-193.
9. Field M., Splevins A., Picaut P. et al. AbobotulinumtoxinA (Dysport®), OnabotulinumtoxinA (Botox®), and IncobotulinumtoxinA (Xeomin®) Neurotoxin Content and Potential Implications for Duration of Response in Patients // *Toxins (Basel).* – 2018. –V.10, N12. – P. 535.
10. Jankovic J., Brin M.F. Therapeutic uses of botulinum toxin // *The New England Journal of Medicine.* – 1991. – V.324, N17. – P. 1186-1194.
11. Howard J.F. Jr, Utsugisawa K., Benatar M. et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study // *Lancet Neurology.* – 2017. – V.16, N12. – P. 976-986.
12. Jung H.E., Lee J.S., Lee T.H. et al. Long-term outcomes of balloon dilation versus botulinum toxin injection in patients with primary achalasia // *The Korean Journal of Internal Medicine.* – 2014. – V.29, N6. – P. 738-745.
13. Köhler W., Bucka C., Klingel R. A randomized and controlled study comparing immunoadsorption and plasma exchange in myasthenic crisis // *Journal of Clinical Apheresis.* – 2011. – V.26, N6. – P. 347-355
14. Neumann B., Angstwurm K., Mergenthaler P. et al. Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation: A multicenter analysis of 250 cases // *Neurology.* – 2020. – V.94, N3. – P. e299-313.
15. Nigam P.K., Nigam A. Botulinum toxin // *Indian Journal of Dermatology.* – 2010. – V.55, N1. – P. 8-14.
16. Oh H.M., Chung M.E. Botulinum toxin for neuropathic pain: a review of the literature // *Toxins.* – 2015. – V.7, N8. – P. 3127-3154.
17. O’Riordan J.I., Miller D.H., Mottershead J.P. et al. The management and outcome of patients with myasthenia gravis treated acutely in a neurological intensive care unit // *European Journal of Neurology.* – 1998. – V.5, N2. – P. 137-142.

18. Punga A.R., Liik M. Botulinum toxin injections associated with suspected myasthenia gravis: An underappreciated cause of MG-like clinical presentation // *Clinical Neurophysiology Practice*. – 2020. – V.5, N1. – P. 46-49.
19. Rabinstein A.A., Mueller-Kronast N. Risk of extubation failure in patients with myasthenic crisis // *Neurocritical Care*. – 2005. – V.3, N3. – P. 213-215.
20. Sanders D.B., Wolfe G.I., Benatar M. et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary // *Neurology*. – 2016. – V.87, N4. – P. 419-425.
21. Schneider-Gold C., Krenzer M., Klinker E. et al. Immunoabsorption versus plasma exchange versus combination for treatment of myasthenic deterioration // *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. – 2016. – V.9, N4. – P. 297-303.
22. Shukla H.D., Sharma S.K. Clostridium botulinum: a bug with beauty and weapon // *Critical Reviews in Microbiology*. – 2005. – V.31, N1. – P. 11-18.
23. Steinsapir K.D., Groth M.J., Boxrud C.A. Persistence of upper blepharoptosis after cosmetic botulinum toxin type A // *Dermatologic Surgery*. – 2015. – V.41, N7. – P. 833-840.
24. Tarsy D., Bhattacharyya N., Borodic G. Myasthenia gravis after botulinum toxin A for Meige syndrome // *Movement Disorders*. – 2000. – V.15, N4. – P. 736-738.
25. Ting P.T., Freiman A. The story of Clostridium botulinum: from food poisoning to Botox // *Clinical Medicine journal - London*. – 2004. – V.4, N3. – P. 258-261.
26. Tandan R., Hehir M.K., 2nd, Waheed W, Howard DB. Rituximab treatment of myasthenia gravis: a systematic review // *Muscle Nerve*. – 2017. – V.56, N2. – P. 185-196.
27. Wiendl H. Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert- Eaton- Syndroms Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick Definition und Klassifikation // *Deutschen Gesellschaft für Neurologie Leitlinien*. – 2012. – P. 1-29.
28. Yiannakopoulou E. Serious and long-term adverse events associated with the therapeutic and cosmetic use of botulinum toxin // *Pharmacology*. – 2015. – V.95, N1-2. – P. 65-69.

### Информация об авторах

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

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

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

*Шевченко Евгений Владимирович* – кандидат медицинских наук, заведующий неврологическим отделением для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, врач-невролог, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы». E-mail: shevchenkov@sklif.mos.ru

*Синкин Михаил Владимирович* – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы». E-mail: mvsinkin@gmail.com

*Алиев Илгар Садыхович* – кандидат медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, ведущий научный сотрудник отделения неотложной неврологии и восстановительного лечения ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы». E-mail: AlievIS@sklif.mos.ru

*Ковалева Элла Александровна* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научного отделения неотложной неврологии и восстановительного лечения, старший преподаватель учебного отдела, врач-невролог неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы». E-mail: kovalevaea@sklif.mos.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 18.11.2023

Принята к печати 15.03.2024

УДК: 616-073.75

3.1.25 Лучевая диагностика

DOI: 10.37903/vsgma.2024.1.21 EDN: PFWBRX

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА И АБСЦЕССОВ ЛЕГКИХ МЕТОДОМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ ЛЕГОЧНОГО КРОВОТОКА ПРИ ДИНАМИЧЕСКОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ**

© Хафизов М.М., Байков Д.Э., Ахмадеева Л.Р., Байкова Г.В., Хафизова Р.Р.

*Башкирский государственный медицинский университет, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3**Резюме*

**Цель.** Анализ потенциальной эффективности перфузионной КТ в дифференциальной диагностике между злокачественными новообразованиями и абсцессами легких. Особое внимание уделяется возможностям данного метода в выявлении диагностических признаков, которые могут способствовать раннему определению и дифференциации этих заболеваний, а также в оценке его преимуществ и ограничений в сравнении с другими диагностическими подходами. В статье рассмотрены клинические случаи, демонстрирующие потенциал перфузионной КТ в улучшении качества дифференциальной диагностики между легочной консолидацией воспалительной и злокачественной этиологии, что, в свою очередь, может существенно повлиять на выбор стратегии лечения и прогноз для пациентов.

**Методика.** Проведен ретроспективный анализ исследований перфузионного кровотока у пациентов со злокачественными образованиями и абсцессами легких, верифицированных путем гистологического изучения биопсийного материала.

**Результаты.** В ходе исследования были получены значимые данные, касающиеся перфузионной КТ в контексте дифференциальной диагностики мелкоклеточного рака и абсцессов легких. Результаты показывают, что перфузионные характеристики могут служить важными индикаторами для разграничения этих двух заболеваний, что имеет высокую клиническую значимость.

**Заключение.** Перфузионная КТ является может быть важным инструментом для дифференциальной диагностики между мелкоклеточным раком и абсцессами легких, позволить более точно планировать терапевтические и хирургические подходы лечения, основываясь на объективных количественных измерениях перфузии.

*Ключевые слова:* компьютерная томография с контрастным усилением, абсцесс легкого, злокачественные новообразования легких

**DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF SMALL CELL CANCER AND LUNG ABSCESSSES BY DETERMINING PARAMETERS OF PULMONARY BLOOD FLOW WITH DYNAMIC COMPUTED TOMOGRAPHY**

Khafizov M.M., Baikov D.E., Akhmadeeva L.R., Baikova G.V., Khafizova R.R.

*Bashkir State Medical University, 3, Lenina St., 450008, Ufa, Russia**Abstract*

**Objective.** Analysis of the potential effectiveness of perfusion CT in the differential diagnosis between malignant neoplasms and lung abscesses. Particular attention is paid to the potential of this method in identifying key diagnostic features that can contribute to the early detection and differentiation of these diseases, as well as in assessing its advantages and limitations in comparison with other diagnostic approaches. The article reviews clinical cases demonstrating the potential of perfusion CT in improving the quality of differential diagnosis between pulmonary consolidation of inflammatory and malignant etiologies, which, in turn, can significantly affect the choice of treatment strategy and prognosis for patients.

**Methods.** A retrospective analysis of studies of perfusion blood flow in patients with malignant tumors and lung abscesses, verified by histological examination of biopsy material, was carried out.

**Results.** The study provided significant data regarding perfusion CT in the context of the differential diagnosis of small cell carcinoma and lung abscesses. The results indicate that perfusion characteristics can serve as important indicators for distinguishing between these two diseases, which has high clinical relevance.

**Conclusion.** Perfusion CT is an important tool for the differential diagnosis between small cell carcinoma and lung abscesses, allowing more accurate planning of therapeutic and surgical treatment approaches based on objective quantitative measurements of perfusion.

*Keywords:* contrast-enhanced computed tomography, lung abscess, lung malignancies

## Введение

В России рак легкого является одним из наиболее распространенных типов онкологических заболеваний, представляя собой значимую проблему для специалистов в области диагностики и клинической медицины. В 2015 г. было зарегистрировано 52 088 новых случаев этого заболевания. Он занимает второе место по распространенности среди всех онкологических заболеваний, уступая только раку молочной железы, с ежегодным средним количеством диагностированных случаев около 60 000. К тому же, уровень смертности среди пациентов, страдающих раком легкого, в течение первого года после диагноза достигает 50,5% [4, 7]. Установление точного диагноза при различных заболеваниях легких зачастую представляет собой сложную задачу, которая требует глубоких знаний и опыта как от рентгенологов, так и от клинических врачей [5]. В процессе дифференциальной диагностики злокачественных образований по нативным компьютерным томограммам, не всегда представляется возможность однозначной интерпретации в сторону злокачественного либо доброкачественного характера патологических изменений [8, 9]. Это обусловлено тем, что многие КТ-паттерны, встречаемые при злокачественных образованиях, например, консолидация легочной паренхимы, перифокальные изменения, нечеткость, лучистость контуров, связь с бронхиальными структурами, увеличение лимфатических узлов, часто встречаются и при воспалительных изменениях [2, 3]. Эти общие признаки не позволяют точно определить, связаны ли они с инфекционным процессом или являются следствием онкологического заболевания, а для подтверждения диагноза и определения точной природы образования необходимо проведение морфологического исследования биопсийного материала. Однако данный метод не лишен таких потенциальных рисков и осложнений, как кровотечения, пневмоторакс, вероятность присоединения вторичной инфекции, повреждение окружающих структур [1]. В связи с этим, с целью проведения дифференциальной диагностики неинвазивным путем, целесообразно применение КТ с внутривенным болюсным контрастированием, в том числе перфузионной КТ, обладающей способностью предоставлять детализированную информацию о кровоснабжении и перфузии тканей, что дает важные преимущества в диагностике и оценке злокачественных опухолей и других патологий, включая более точную дифференциацию между опухолями и незлокачественными изменениями, возможность оценить ответ на терапию по изменениям в перфузии, а также улучшенное выявление ранних стадий заболевания и микроваскулярных изменений. Эти особенности делают перфузионную КТ ценным инструментом в комплексной диагностике и мониторинге лечения, позволяя врачам делать более обоснованные клинические решения [6, 10].

Целью данного исследования является оценка потенциальной эффективности применения метода перфузионной компьютерной томографии для дифференциальной диагностики рака легкого и абсцессов легких. Исследование направлено на выявление специфических перфузионных паттернов, характерных для злокачественных новообразований и воспалительных процессов в легких, с целью улучшения диагностической точности и оптимизации дальнейшего лечения пациентов. Основное внимание уделяется анализу количественных параметров кровотока и кровенаполнения, а также оценке их роли в различении этиологии легочных образований. Это исследование стремится подтвердить гипотезу о том, что перфузионная КТ может значительно повысить точность дифференциальной диагностики между раком легкого и абсцессами, что, в свою очередь, повысит эффективность назначаемого лечения и улучшит прогноз для пациентов.

## Методика

Исследования проводились пяти пациентам в возрасте от 48 до 63 лет с наличием участков консолидации легочной ткани размерами более 3 см, подозрительными на злокачественные образования по данным компьютерной томографии. Компьютерная томография выполнялась с

использованием 128-срезового аппарата GE Optima CT 660. Первым этапом выполнялось низкодозовое обзорное сканирование грудной клетки со следующими параметрами: напряжение рентгеновской трубки – 100 кВ, сила тока – 200 мА, толщина среза – 1,25 мм. Пациенты располагались лежа на спине с поднятыми вверх руками, граница сканирования охватывала зону от яремной вырезки до легочных синусов. Анализ нативных КТ-сканов включал в себя оценку локализации консолидированных участков легочной паренхимы, их размеры, форму, структуру и плотность, а также состояние окружающих тканей. После определения зоны интереса выполнялось перфузионное исследование. Сканирование выполнялось во время введения йодсодержащего контрастного вещества через венозный катетер с параметрами: напряжение рентгеновской трубки – 100 кВ, сила тока – 200 мА, толщина среза – 5 мм, длительность серии – 45-50 сек. Перфузионные карты строились на рабочей станции Advantage Workstation с использованием программного пакета CT Perfusion 4D, выбирая две зоны интереса: на аорте и на участке измененной ткани (рис. 1, 2). В последующем, всем пациентам была выполнена биопсия легких, данные гистологического анализа и перфузионной компьютерной томографии были сопоставлены между собой.

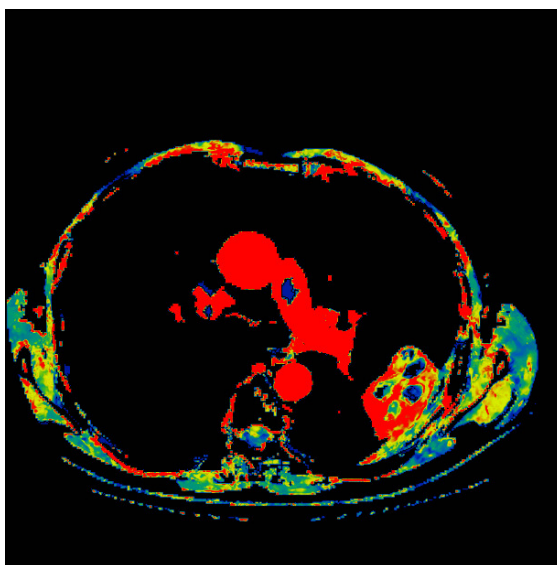


Рис. 1. Перфузионная карта пациента с абсцессом легкого, отображающая скорость кровотока (BF)

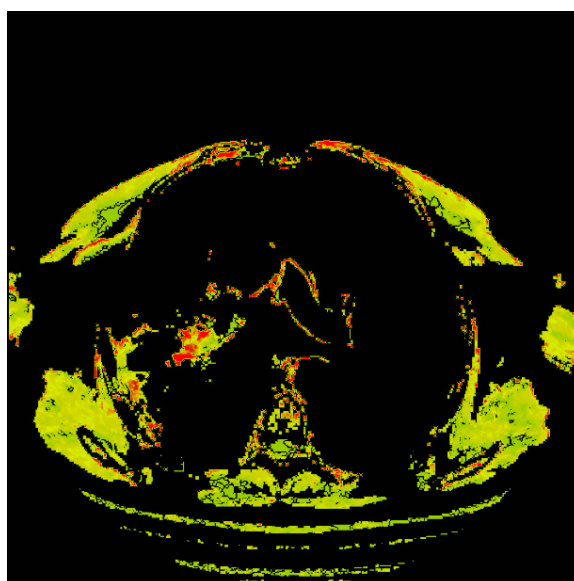


Рис. 2. Перфузионная карта пациента с мелкоклеточным раком легкого, отображающая скорость кровотока (BF)



## Результаты исследования

На полученных перфузионных изображениях был проведен количественный анализ показателей скорости и объема кровотока, среднего времени прохождения и пикового накопления контрастного вещества, проницаемости сосудов в наиболее активных участках зон консолидации. После морфологического анализа клеточного материала, полученного путем бронхоскопии и пункционной биопсии, у двух пациентов был выявлен мелкоклеточный рак легкого, у трех – воспалительная инфильтрация легочной ткани. Минимальные и максимальные значения показателей перфузии в зонах интереса исследуемых нозологических форм представлены в табл. 1, медиана перфузионных показателей представлена в табл. 2.

Таблица 1. Минимальные и максимальные значения перфузионных параметров в зонах легочной консолидации

Нозологическая форма	BF, мл/100 г/мин		BV, мл/100 г		PS, мл/100г/мин		МТТ, сек		ТТР, сек	
	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
Пациент А. Абсцесс легкого	211,86	377,72	10,67	15,64	7,90	16,52	1,95	3,38	7,45	9,14
Пациент Б. Абсцесс легкого	140,0	276,7	9,51	25,84	5,39	12,99	2,03	2,24	5,65	9,76
Пациент В. Абсцесс легкого	85,17	362,00	4,23	19,89	4,87	13,41	3,13	3,46	5,10	14,98
Пациент Г. Мелкоклеточный рак легкого	55,48	112,50	1,98	3,85	25,95	76,83	1,88	4,05	9,80	11,56
Пациент Д. Мелкоклеточный рак легкого	72,85	120,78	2,73	4,33	13,49	85,57	3,01	5,94	7,09	13,84

Таблица 2. Медиана значений перфузионных параметров в зонах легочной консолидации

Нозологическая форма	BF, мл/100 г/мин	BV, мл/100 г	PS, мл/100г/мин	МТТ, сек	ТТР, сек
Абсцесс легкого	244,28	13,15	10,44	2,68	8,29
Мелкоклеточный рак легкого	92,67	3,29	51,39	3,53	10,68

Результаты демонстрируют значительные различия в перфузионных показателях между двумя патологиями. У пациентов с мелкоклеточным раком легких наблюдался умеренный кровоток (BF) с медианой скорости 92,67 мл/100 г/мин и низкого кровенаполнения (BV) в 3,29 мл/100 г, медиана показателя проницаемости сосудов (PS) составила 51,39 мл/100г/мин, в то время как среднее время транзита (МТТ) и время до пика (ТТР) были соответственно 3,53 сек и 10,68 сек. В сравнении, абсцессы легких демонстрировали значительно более высокие показатели кровотока (BF) с медианой в 244,28 мл/100 г/мин и повышенное кровенаполнение (BV) в 13,15 мл/100 г, показатель PS, отражающий проницаемость сосудистого русла для контрастного вещества, оказался существенно ниже – 10,44 мл/100г/мин. При этом временные параметры МТТ и ТТР составили 2,68 сек и 8,29 сек соответственно.

## Обсуждение результатов исследования

Анализ перфузионных показателей выявил заметные различия между мелкоклеточным раком легких и абсцессами. Мелкоклеточный рак легких проявлялся умеренным кровотоком и низким

кровенеполнением, что характерно для злокачественных опухолей с компактной структурой и ограниченной васкуляризацией. В отличие от этого, абсцессы легких продемонстрировали значительно более высокие значения кровотока и кровенаполнения, отражающие активные воспалительные процессы и гиперемиию. Показатель проницаемости сосудов у мелкоклеточного рака легкого оказался выше, чем у абсцессов легких, вероятно из-за микроваскулярных особенностей опухоли. Мелкоклеточный рак легкого характеризуется высокой степенью патологического неангиогенеза – процесса образования новых кровеносных сосудов с аномальной структурой, который стимулируется опухолью для обеспечения своего роста и метастазирования. Новообразованные сосуды хаотично организованы, с неполными или отсутствующими базальными мембранами и нарушенным эндотелием, что увеличивает их проницаемость для контрастного вещества, используемого при перфузионной КТ [11, 12]. Воспалительный ответ в абсцессах легких вызывает преходящее расширение и увеличение проницаемости сосудов в зоне поражения, однако степень этого увеличения в трех наблюдениях оказалась значительно менее выраженной по сравнению с агрессивным ангиогенезом, характерным для мелкоклеточного рака легкого. Сопоставимые значения среднего времени транзита и времени до пика при мелкоклеточном раке и абсцессе легкого могут быть результатом аналогичных гемодинамических изменений, вызванных обеими патологиями в пораженных областях. Несмотря на различные механизмы (ангиогенез в раке и воспалительный отек в абсцессе), оба состояния могут влиять на скорость и объем кровотока таким образом, что время, необходимое для прохождения крови через пораженную ткань, и время, за которое достигается пиковая концентрация контрастного вещества, оказываются схожими [13]. Это подчеркивает сложность использования только этих параметров для дифференциации между этими двумя заболеваниями без учета других перфузионных показателей. Таким образом, полученные результаты подчеркивают потенциал перфузионной КТ в дифференциальной диагностике патологии легочной ткани и предоставляющего важные детали о природе образования. Дифференциация между мелкоклеточным раком и абсцессами особенно важна, так как они могут иметь схожую рентгенологическую картину, а стратегии лечения этих состояний имеют существенные различия.

## Заключение

Важно отметить, что данные КТ-перфузии могут быть подвержены влиянию различных факторов, включая физиологические особенности пациента и технические параметры сканирования. Тем не менее, настоящее исследование подтверждает, что дифференциальная диагностика между мелкоклеточным раком и абсцессами легких с помощью перфузионной КТ является перспективной областью, которая может улучшить точность проведения дифференциальной диагностики, основываясь на объективных количественных измерениях перфузии, оптимизировать стратегию лечения, что в свою очередь может улучшить клинический исход и прогноз для пациента. Учитывая небольшую выборку пациентов, дальнейшие исследования могут помочь уточнить эти результаты и определить стандарты для использования перфузионной компьютерной томографии.

## Литература (references)

1. Арсеньев А.И., Барчук А.А., Костицын К.А. Роль трансторакальной биопсии в современной диагностике новообразований органов грудной полости // Вопросы онкологии. – 2014. – Т.60, №1. – С. 6-13. [Arsen'ev A.I., Barchuk A.A., Kostitsyn K.A. *Voprosy onkologii*. Questions of Oncology. – 2014. – V.60, N1. – P. 6-13. (in Russian).].
2. Григорьевская З.В., Уткина В.Л., Дмитриева Н.В. Нозокомиальные пневмонии у больных раком легкого. Опухоли внутригрудной локализации. – Москва: ГРАНАТ, 2018. – 128 с. [Grigorievskaya Z.V., Utkina V.L., Dmitrieva N.V. *Nozokomial'nye pnevmonii u bol'nykh rakom legkogo. Opukholi vnutrigrudnoi lokalizatsii*. Nosocomial pneumonia in lung cancer patients. Tumors of hilar localization. – Moscow: GRANAT, 2018. – 128 p. (in Russian).].
3. Григорьевская З.В., Уткина В.Л., Бяхова В.А., Петухова И.Н., Багирова Н.С., Терещенко И.В., Дмитриева А.И., Григорьевский Е.Д., Дмитриева Н.В. Трудности дифференциальной диагностики рака легкого и воспалительных изменений легочной ткани // Сибирский онкологический журнал. – 2018. – Т.17, №5. – С. 119-124. [Grigorievskaja Z.V., Utkina V.L., Bjahova V.A., Petuhova I.N., Bagirova N.S., Tereshhenko I.V.,

- Dmitrieva A.I., Grigor'evskij E.D., Dmitrieva N.V. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*. Siberian Journal of Oncology. – 2018. – V.17, N5. – P. 119-124. (in Russian)].
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. – Москва, 2018. – 236 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. *Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2015 godu*. The state of oncological care for the population of Russia in 2015. – Moscow, 2018. – 236 p. (in Russian)].
  5. Королева И.М. Комплексная лучевая диагностика рака легкого // *Consilium Medicum*. – 2007. – Т.9, №3. – С. 91–97. [Koroleva I.M. *Consilium Medicum*. – 2007. – V.9, N3. – P. 91-97. (in Russian)].
  6. Котляров П.М., Шимановский Н.Л. Мультиспиральная компьютерная томография грудной клетки с болюсным контрастированием – новые возможности диагностики заболеваний легких // *Вестник рентгенологии и радиологии*. – 2013. – №2. – С. 8-15. [Kotlyarov P.M., Shimanovskii N.L. *Vestnik rentgenologii i radiologii*. Bulletin of radiology and radiology. – 2013. – N2. – P. 8-15. (in Russian)].
  7. Лактионов К.К., Давыдов М.М. Опухоли внутригрудной локализации. – Москва, 2018. – 128 с. [Laktionov K.K., Davydov M.M. *Tumors of thoracic localization*. – Moscow, 2018. – 128 p. (in Russian)].
  8. Мишин В.Ю., Дейкина О.Н., Назаров Н.В. Дифференциальная диагностика туберкулеза легких и внебольничной пневмонии // *Consilium Medicum*. – 2004. – Т.4, – С. 232-238. [Mishin V.Yu., Deykina O.N., Nazarov N.V. *Consilium Medicum*. – 2004. – V.4. – P. 232-238. (in Russian)].
  9. Ноников В.Е. Дифференциальная диагностика и лечение внебольничных пневмоний // *Consilium Medicum*. – 2005. – №4. – С. 268-272. [Nonikov V.E. *Consilium Medicum*. – 2005. – N4. – P. 268-272. (in Russian)].
  10. Garcia-Figueiras R., Goh V.J., Padhani A.R. et al. CT perfusion in oncologic imaging: a useful tool? // *American journal of roentgenology*. – 2013. – V.200, N1. – P. 8-19.
  11. Jingyun S., Gerald S., Christian F. Dynamic volume perfusion CT in patients with lung cancer: Baseline perfusion characteristics of different histological subtypes // *European Journal of Radiology*. – 2013. – V.82, N12. – P. 894-900.
  12. Tacelli, N., Remy-Jardin, M., Copin, M. C. Assessment of non-small cell lung cancer perfusion: pathologic-CT correlation in 15 patients // *Radiology*. – 2010. – V.257, N3. – P. 863-871.
  13. Young H. L., Woocheol K., Myung S.K. Lung perfusion CT: The differentiation of cavitory mass // *European Journal of Radiology*. – 2010. – V.73, N1. – P. 59-65.

### Информация об авторах

*Хафизов Мунавис Мунависович* – ассистент кафедры общей хирургии, трансплантологии и лучевой диагностики, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: munavis.khafizov@gmail.com

*Байков Денис Энверович* – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии, трансплантологии и лучевой диагностики, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: d-baikov@mail.ru

*Ахмадеева Лейла Ринатовна* – доктор медицинских наук, магистр клинической психологии, профессор кафедры неврологии, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: leila\_ufa@mail.ru

*Байкова Галина Владимировна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом ИДПО, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: d-baikov@mail.ru

*Хафизова Римма Рустамовна* – ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, ядерной медицины и радиотерапии с курсами ИДПО, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: rimmayakupova91@gmail.com

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 13.02.2024

Принята к печати 15.03.2024

УДК 617.3:617-089.894

3.1.8 Травматология и ортопедия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.1.22 EDN: PGCSBI

**КОМБИНИРОВАННЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЧРЕЗМЫЩЕЛКОВЫМИ РАЗГИБАТЕЛЬНЫМИ ПЕРЕЛОМАМИ ПЛЕЧЕВОЙ КОСТИ С НЕ УСТРАНЁННЫМ СМЕЩЕНИЕМ**  
**© Скворцов А.П.<sup>1,2</sup>, Андреев П.С.<sup>3</sup>, Хабибьянов Р.Я.<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup>Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан, 420064, Казань, Оренбургский тракт, 138<sup>2</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18<sup>3</sup>Казанская государственная медицинская академия – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, Респ. Татарстан, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36*Резюме*

**Цель.** Разработка метода лечения пациентов с чрезмыщелковыми разгибательными переломами плечевой кости с не устранённым смещением, наличием значительного отека и эпидермальных пузырей.

**Методика.** В отделении детской травматологии и ортопедии нашей клиники на протяжении более чем 30 лет успешно применяется комбинированный метод лечения пациентов с чрезмыщелковыми разгибательными переломами плечевой кости с не устранённым смещением, наличием значительного отека и эпидермальных пузырей. Суть разработки заключается в сочетании метода кратковременного скелетного вытяжения для устранения смещения отломков и эпителизации эпидермальных пузырей. После достигнутой репозиции отломков, без снятия конечности со скелетного вытяжения производится последующая фиксация области перелома спицами Киршнера.

**Результаты.** Причиной неудачных репозиций чрезмыщелковых разгибательных переломов плечевой кости у пациентов, поступивших на лечение в большинстве случаев явилось неустранимое ротационное смещение при первичном обращении к травматологу по месту жительства. Методом скелетного вытяжения в нашей клинике оно устранялось на 4-5 сутки. Купирование значительного отека и эпителизация эпидермальных пузырей также происходило на этих сроках, что позволяло произвести остеосинтез спицами. Анализ ближайших и отдаленных результатах лечения 68 пациентов детского возраста показал, что разработанный способ лечения значительно сокращает сроки лечения в стационаре. Простота выполнения, полученные положительные результаты лечения данной категории пациентов позволяют рекомендовать разработанный способ лечения к широкому применению в клинической сети.

**Заключение.** Сроки скелетного вытяжения как метода лечения сокращаются в 4-5 раз. Достижение устранения смещения фрагментов в сочетании с дальнейшей крестообразной фиксацией перелома двумя спицами Киршнера позволяют рекомендовать предложенный метод для широкого практического применения у пациентов с чрезмыщелковыми разгибательными переломами плечевой кости с не устранённым смещением и наличием значительного отека и множественных эпидермальных пузырей.

**Ключевые слова:** чрезмыщелковые переломы плечевой кости, ротационное смещение, эпидермальные пузыри, спица Киршнера

**COMBINED METHOD OF TREATING PATIENTS WITH TRANSCONDYLAR EXTENSOR FRACTURES OF THE HUMERUS WITH UNRESOLVED DISPLACEMENT****Skvortsov A.P.<sup>1,2</sup>, Andreev P.S.<sup>3</sup>, Khabibyanov R.Ya.<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup>Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, 138, Orenburgsky tract, 420064, Kazan, Rep. Tatarstan, Russia<sup>2</sup>Kazan (Volga Region) Federal University, 18, Kremlevskaya St., 420008, Kazan, Rep. Tatarstan, Russia<sup>3</sup>Kazan State Medical Academy – branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education RMANPO, 36, Butlerova St., 420012, Kazan, Rep. Tatarstan, Russia

### Abstract

**Objective.** Development of a treatment method for patients with transcondylar extensor fractures of the humerus with unresolved displacement, the presence of significant edema and epidermal blisters.

**Methods.** In the Department of Pediatric Traumatology and Orthopedics of our clinic, for more than 30 years, a combined method of treating patients with transcondylar extensor fractures of the humerus with unresolved displacement, the presence of significant edema and epidermal blisters has been successfully used. The essence of the development is to combine the method of short-term skeletal traction to eliminate the displacement of fragments and epithelialization of epidermal blisters. After the achieved reposition of the fragments, without removing the limb from skeletal traction, subsequent fixation of the fracture area is performed with Kirschner wires.

**Results.** The reason for unsuccessful reductions of transcondylar extensor fractures of the humerus in patients admitted for treatment in most cases was unresolved rotational displacement during the initial visit to a traumatologist at the place of residence. Using skeletal traction in our clinic, it was eliminated within 4-5 days. Relief of significant edema and epithelialization of epidermal blisters also occurred at these times, which made it possible to perform osteosynthesis with wires. An analysis of the immediate and long-term results of treatment of 68 pediatric patients showed that the developed method of treatment significantly reduces the time of treatment in the hospital. The ease of implementation and the positive results obtained in treating this category of patients allow us to recommend the developed method of treatment for widespread use in the clinical network.

**Conclusion.** The duration of skeletal traction as a treatment method is reduced by 4-5 times. Achieving elimination of fragment displacement in combination with further cruciate fixation of the fracture with two Kirschner wires allows us to recommend the proposed method for wide practical use in patients with transcondylar extensor fractures of the humerus with unresolved displacement and the presence of significant edema and multiple epidermal blisters.

**Keywords:** transcondylar fractures of the humerus, rotational displacement, epidermal blisters, Kirschner wire

### Введение

Чрезмышелковые переломы плечевой кости являются одной из наиболее актуальных проблем детской травматологии. По данным литературы, этот вид повреждений составляет 57,5% среди всех повреждений области локтевого сустава [1] и 48,2% травм верхней конечности [2]. По частоте осложнений и развитию посттравматических деформаций чрезмышелковые переломы плечевой кости занимают первое место, что обусловлено сложностью в анатомическом строении дистального метаэпифиза плечевой кости [2].

Чрезмышелковые переломы плечевой кости являются внутрисуставными, и наличие трех видов смещения: по длине, ширине и, ротационного, требуют анатомичной репозиции для восстановления достаточного объема движений в локтевом суставе [2,4,5,6]. Быстрое развитие отека, появление множественных эпидермальных пузырей усложняет репозицию, вплоть до её невозможности. Более того, такая локальная картина исключает возможность проведения фиксирующих перелом спиц. Подобная ситуация развивается в результате неоднократных попыток закрытой репозиции [6,7,8] ввиду отсутствия навыков этой манипуляции у травматологов первичного звена. В итоге в специализированное учреждение пациенты поступают с удовлетворительным устранением смещения по длине и ширине фрагментов [9,10], но с остаточным внутренним или наружным ротационным смещением.

### Методика

Все пациенты, поступившие к нам на стационарное лечение, имели не устраненное ротационное смещение при выполнении первичной репозиции, произведенной по месту жительства. Неоднократные попытки ручной репозиции ведут к ятрогенному разрушению концов костных фрагментов, которые становятся интерпонантами, что затрудняет качественное выполнение репозиции.

Пациентам, поступившим с чрезмышелковыми переломами, которым репозицию выполняли многократно, и неудачно, из-за значительного отека и наличия многочисленных эпидермальных пузырей, не удается не только пропальпировать фрагменты кости, но и выбрать на коже место для проведения спиц, после планируемой репозиции. Следовательно, перед травматологом, при лечении таких пациентов, кроме сопоставления фрагментов перелома с дальнейшей фиксацией,

первостепенной задачей является лечение значительного отека мягких тканей с многочисленными эпидермальными пузырями.

## Результаты исследования

Традиционно после неудачной закрытой ручной репозиции у травматологов есть возможность проведения открытой репозиции перелома, с последующей фиксацией отломков спицами, или инъекционными иглами [3]. Однако недостатком данного способа лечения является вынужденный разрез «больной» кожи, парассальных и параартикулярных тканей, а также их скелетирование, что может привести к инфекционным, асептическим осложнениям.

При такой ситуации наилучшим образом может быть применен способ позиционного лечения с применением скелетного вытяжения с приданием плечу вертикального положения. Техника скелетного вытяжения относительно проста и не требует специального оборудования. Операцию производят под общей анестезией. Через локтевой отросток проводят спицу Киршнера, и укрепляют подкову ЦИТО [3]. Системой блоков осуществляют продольную и боковую тягу, постепенно устраняя смещение. Рентгенологически контролируют стояние отломков. Срок вытяжения колеблется от 17 до 24 дня. При заднем смещении отломка вытяжение проводят при поднятой конечности и согнутой в локтевом суставе. Если имеется переднее смещение, вытяжение осуществляют в разогнутом положении конечности, с дополнительной тягой книзу за смещенный отломок (одновременно создают противотягу). На 8-9-й день предплечье осторожно сгибают до прямого угла, и вытяжение продолжают ещё 10 дней [3].

Длительное вынужденное положение пациента детского возраста до 24\_суток с посторонним уходом ограничивает применение метода скелетного вытяжения у детей как окончательного. Особенно это касается детей младшего возраста.

Нами предлагается использовать комбинированный способ лечения, путем репозиции отломков на скелетном вытяжении с последующей стабильной фиксацией чрезмышелкового перелома спицами Киршнера. Скелетное вытяжение выполняют под общим обезболиванием. Спицу Киршнера проводят через локтевой отросток, и фиксируя в полукольцевой опоре – подкове ЦИТО, выполняют установку системы блоков. С помощью Балканской рамы, и блоков постепенно устраняют смещение. Щадяще вскрывают эпидермальные пузыри, с наложением асептических давящих повязок. Плечу придают положение отведения. Конечность согнута в локтевом суставе под прямым углом. Предплечье – в среднем положении между пронацией и супинацией. Положение, при котором первый палец кисти поврежденного сегмента находится напротив переносицы, схожее с «позой «пионера» сохраняется 4-5 дней. Производят рентгеноконтроль для определения устранения ротационного смещения, смещения по длине и ширине. Не снимая конечность со скелетного вытяжения, выполняют трансоссальную крестообразную фиксацию перелома двумя спицами Киршнера, которые проводят на малых оборотах дрели, через нижние отделы внутреннего и наружного надмышелков плечевой кости, под углом 45° к продольной оси плеча, интактно локтевой ямке. Концы спиц загибают над кожей и накладывают асептические повязки с фиксацией их несколькими турами бинта. Выполняют рентгеноконтроль, конечность снимают с вытяжения, удаляют спицу, проведенную через локтевой отросток. Производят гипсовую иммобилизацию.

## Клинический пример

Пациент И., 6 лет. Травма уличная. Обращение в районную больницу. После клинико–инструментального обследования (рис.1), установлен диагноз: закрытый чрезмышелковый разгибательный перелом левого плеча со смещением отломков. В ЦРБ была произведена попытка репозиции. Неудачно. Конечность зашинурована транспортной иммобилизацией. При поступлении в РКБ: после снятия транспортной иммобилизации определяется значительный отек, и наличие многочисленных эпидермальных пузырей в области внутреннего и наружного надмышелков плеча.

Скелетное вытяжение выполнено под общим обезболиванием. Проведена спица Киршнера через локтевой отросток, и зафиксирована в полукольцевой опоре – подкове ЦИТО, установлена система блоков. С помощью Балканской р амы, и системы блоков, осуществлены продольная и боковая тяги, постепенно устранено смещение.

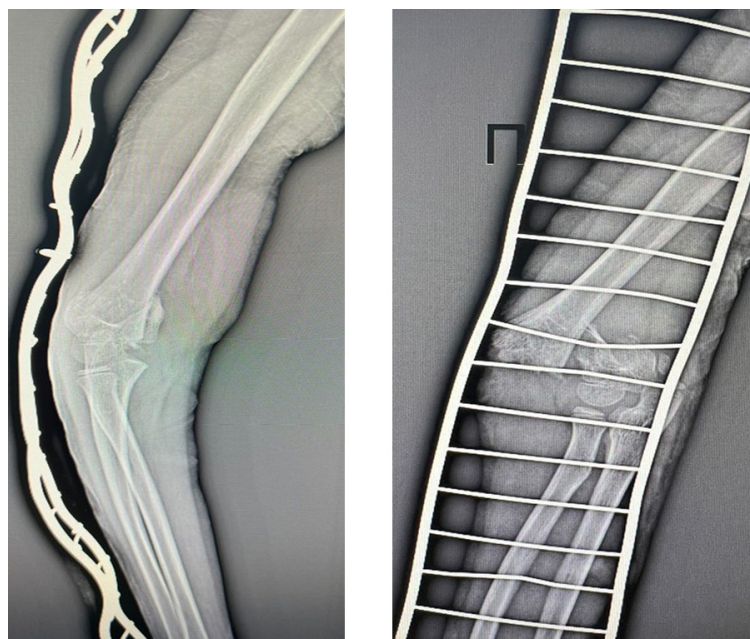


Рис. 1. Рентгенограмма локтевого сустава пациента И.

Щадяще вскрыты большие эпидермальные пузыри, наложены асептические давящие повязки. Пациент осмотрен и перевязан на следующий день: отек уменьшился. На 4 сутки отек купирован, на местах вскрытия пузырей – эпителизация. На контрольных рентгенограммах (рис. 2), сделанных в боковой проекции на 3 и 4 сутки ротационное смещение, и смещение по длине устранены. Пальпаторно определяется устранение смещения по ширине.

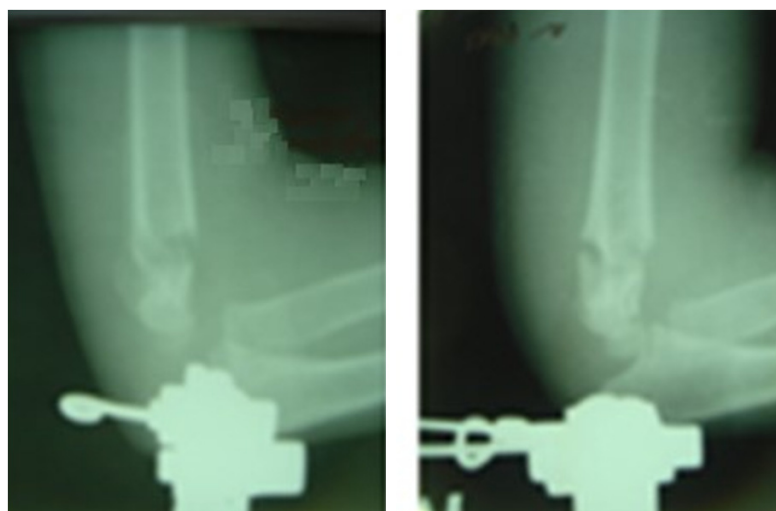


Рис. 2. Контрольные рентгенограммы пациента И. на 3 и 4 сутки после наложения скелетного вытяжения

На следующий день после повторной рентгенографии, произведена крестообразная фиксация перелома двумя спицами Киршнера в положении конечности, согнутой в локтевом суставе под прямым углом. После установки спиц, произведен контрольный рентгеновский снимок (рис. 3), конечность снята с вытяжения, удалена спица, проведенная через локтевой отросток. Гипсовая иммобилизация.

На следующий день пациент выписан на амбулаторное лечение. Стационарное лечение пациента составило 5 койко-дней.

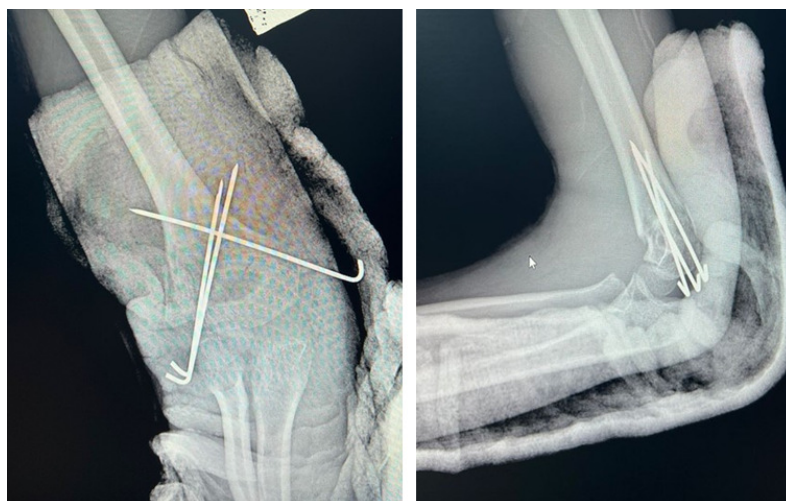


Рис. 3. Контрольный рентгеновский снимок после проведения спиц и гипсовой иммобилизации

### Заключение

Данная методика комбинированного лечения пациентов с чрезмышелковыми разгибательными переломами плечевой кости с не устранённым смещением, наличием значительного отека и эпидермальных пузырей применяется нами уже на протяжении более чем 30 лет и является альтернативой классическим методам скелетного вытяжения или открытой репозиции, значительно сокращающая сроки лечения, повышающего «качество жизни» пациента на период лечения. Положительные результаты лечения 68 пациентов данной категории позволяют рекомендовать данную методику в широкую клиническую сеть.

### Литература (references)

1. Алексеев С.В. Лечение чрезмышелковых разгибательных переломов плеча у детей – коррекция остаточного ротационного смещения // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – №6(76). – С.14-16. [Alekseev S.V. Bulletin of the All-Russian Scientific Center SB RAMS 2010. – N6(76). – P. 14-16. (in Russian)]
2. Бажанова Н.Н. Дифференциальный подход к лечению чрезмышелковых и надмышелковых переломов плечевой кости у детей: Автореф. дис. ...канд. мед.наук. – М., 2008. – 29 с. [Bazhanova N.N. Differential approach to the treatment of transcondylar and supracondylar fractures of the humerus in children: Abstract of thesis. dis. ...cand. medical sciences – M., 2008. – 29 p. (in Russian)]
3. Баиров Г.А. Травматология детского возраста. – Ленинград. – 1976. – С. 202-205. [Bairov G.A. Traumatology of childhood. – Leningrad. – 1976. – P. 202-205. (in Russian)]
4. Зуби Ю.Х., Султанбаев Т.Ж. Оптимальный метод лечения закрытых чрезмышелковых переломов плечевой кости у детей в острый период травмы // Вестник КазНМУ. – №3(1). – 2016. – С. 271-273. [Zubi Yu.Kh., Sultanbaev T.Zh. Optimal method of treatment of closed transcondylar fractures of the humerus in children during the acute period of injury // Bulletin of KazNMU. – N3(1). – 2016. – P. 271-273. (in Russian)]
5. Катин С.В., Тарасов В.И., Страхов А.Б., Калабкин А.Ф., Коростылева И.С., Чучарин О.В. Лечение чрезмышелковых переломов плечевой кости у детей младшего возраста // Вестник РГМУ. – 2010. – №3. – С. 45-48. [Katin S.V., Tarasov V.I., Strakhov A.B., Kalabkin A.F., Korostyleva I.S., Chucharin O.V. Treatment of transcondylar fractures of the humerus in young children // Bulletin of the Russian State Medical University. – 2010. – N3. – P. 45-48. (in Russian)]
6. Катин С.В. Переломы дистального отдела плечевой кости у детей младшего возраста. Клиника, диагностика, лечение: Автореф. дис. ...канд. мед.наук. – М., 2010. – 19 с. [Katin S.V. Fractures of the distal humerus in young children. Clinic, diagnosis, treatment: Abstract. dis. ...cand. medical sciences – M., 2010. – 19 p. (in Russian)]
7. Нарзикулов У.К., Буриев М.Н., Рузикулов У.Ш. Лечение чрезмышелковых переломов плечевой кости функциональной шиной // Молодой ученый. – 2017. – №49(183). – С. 131-133. [Narzikulov U.K., U.K.,



- Buriev M.N., Ruzikulov U.Sh. Treatment of transcondylar fractures of the humerus with a functional splint //Young scientist. – 2017. – N49(183). – P. 131-133. (in Russian)]
8. Прошенко Я.Н. Хирургическое лечение детей с повреждениями плечевого и локтевого суставов: Автор. диссер. на соискание ученой степени доктора медицинских наук. – М., 2022. – 45 с. [Proshchenko Ya. N. Surgical treatment of children with injuries to the shoulder and elbow joints: Author. dissertation for the academic degree of Doctor of Medical Sciences. – М., 2022. – 45 p. (in Russia)]
  9. Петров Г. Г. Хирургическое лечение осложненных чрезмыщелковых переломов плечевой кости у детей: Автореф. дис. ...канд. мед.наук. – Иркутск, 2004. – 27 с. [Petrov G.G. Surgical treatment of complicated transcondylar fractures of the humerus in children: Abstract of thesis. dis. ...cand. medical sciences – Irkutsk, 2004. – 27 p. (in Russian)]
  10. Субанбеков Э.М. Оперативное лечение посттравматических деформации чрез- и надмыщелковых переломов плечевой кости у детей: Дис. ... канд. мед.наук. – Бишкек, 2021. – 112 с. [Subanbekov E. M. Surgical treatment of post-traumatic deformities of trans- and supracondylar fractures of the humerus in children: Dis. ...cand. medical sciences – Bishkek, 2021. – 112 p. (in Russian)]

### Информация об авторах

*Скворцов Алексей Петрович* – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», главный научный сотрудник ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан». E-mail: alexey.skvortsov@rambler.ru

*Андреев Петр Степанович* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии, Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. E-mail: andreev petr s@mail.ru

*Хабибьянов Равиль Ярхамович* – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», руководитель научного отдела ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан». E-mail: rjh59@mail.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 18.01.2024

Принята к печати 15.03.2024

УДК 617-089.844

3.1.8 Травматология и ортопедия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.1.23 EDN: PLAMLS

**КОМБИНИРОВАННЫЙ СПОСОБ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РИЗАРТРОЗА**© Фартдинов М.Ф.<sup>1</sup>, Муллин Р.И.<sup>2</sup>, Панков И.О.<sup>1</sup><sup>1</sup>Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36<sup>2</sup>Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан, Россия, 420063, Казань, Оренбургский тракт, 138*Резюме***Цель.** Поиск нового малоинвазивного способа хирургического лечения ризартроза.**Методика.** В период с 2016 по 2023 год на базе отделения травматологии №2 Республиканской клинической больницы г. Казань, было проведено лечение 28 пациентов с разной степенью остеоартроза 1 запястно-пястного сустава. Основываясь на современных патофизиологических данных развития остеоартроза, нами был предложен новый малоинвазивный способ хирургического лечения ризартроза. Оценка результатов проводилась при помощи болевой визуально аналоговой шкалы и опроснику DASH.**Результаты.** Всем пациентам было проведено лечение по предложенному нами способу. Глубина исследования составила 1 год и показало хорошие результаты при 1 и 2 рентгенологических стадиях развития остеоартроза 1 запястно-пястного сустава кисти. При 3 и 4 стадиях, рецидив болевого синдрома возникал к 6 месяц, однако имел меньшую интенсивность.**Заключение.** Таким образом, предложенный нами способ является перспективным и малоинвазивным методом лечения ризартроза, обоснованным с точки зрения патофизиологии остеоартроза, способствует снижению болевого синдрома и восстановлению активности кисти при 1 и 2 стадиях заболевания по классификации R.G. Eaton. При 3 и 4 стадиях – данный вид малоинвазивного хирургического лечения имеет непродолжительный терапевтический эффект.**Ключевые слова:** остеоартроз, ризартроз, кисть, запястно-пястный сустав, плазма, обогащенная тромбоцитами

## COMBINED METHOD OF SURGICAL TREATMENT OF RHIZARTHRISIS

Fartdinov M.F.<sup>1</sup>, Mullin R.I.<sup>2</sup>, Pankov I.O.<sup>1</sup><sup>1</sup>Kazan State Medical Academy is a branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 36, Butlerov St., 420012, Kazan, Republic of Tatarstan, Russia<sup>2</sup>Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan" city of Kazan, 138, Orenburgskiy trakt St., 420063, Kazan, Republic of Tatarstan, Russia*Abstract***Objective.** The search for a new minimally invasive method of surgical treatment of rizarthrosis.**Methods.** In the period from 2016 to 2023, on the basis of the Department of Traumatology N2 of the Republican Clinical Hospital of Kazan, 28 patients with varying degrees of osteoarthritis of the 1st carpometacarpal joint were treated. Based on modern pathophysiological data on the development of osteoarthritis, we have proposed a new minimally invasive method of surgical treatment of osteoarthritis. The results were evaluated using a visually painful analog scale and a DASH questionnaire.**Results.** All patients were treated according to the method we proposed. The depth of the study was 1 year and showed good results at the 1st and 2nd radiological stages of osteoarthritis of the 1st carpometacarpal joint of the hand. At stages 3 and 4, a recurrence of the pain syndrome occurred by the 6th month, but had a lower intensity.**Conclusion.** Thus, our proposed method is a promising and minimally invasive method of treating osteoarthritis, justified from the point of view of the pathophysiology of osteoarthritis, helps to reduce pain and restore hand activity at stages 1 and 2 of the disease according to the classification of R.G.

Eaton. At stages 3 and 4, this type of minimally invasive surgical treatment has a short-term therapeutic effect.

*Keywords:* osteoarthritis, hand surgery, carpometacarpal joint, platelet-rich plasma, PRP

## Введение

Остеоартроз (ОА) продолжает оставаться одним из самых распространенных заболеваний, от которого страдает свыше 300 миллионов человек по всему миру [17]. Длительное и пристальное изучение патогенеза заболевания претерпели значительную эволюцию – от представлений об ОА как о «возрастной» патологии, заключающейся в уменьшении толщины и объема суставного хряща, до признания факта, что данная нозология является комплексной. Так же, были выявлены сведения об иммунологических и генетических аспектах заболевания, а также об участии нейrogenных механизмов в формировании болевого синдрома [1].

По данным отечественной и зарубежной литературы остеоартроз представляет собой систему патологий различной этиологии со схожими биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава: хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц. ОА характеризуется клеточным стрессом, а также деградацией экстрацеллюлярного матрикса всех тканей сустава, возникающих на фоне макро- и микроповреждений. При этом активируются аномальные адаптивные восстановительные ответы, включая провоспалительные пути иммунной системы. Первоначально изменения происходят на молекулярном уровне с последующими анатомическими и физиологическими нарушениями (включая деградацию хряща, костное ремоделирование, образование остеофитов, воспаление), приводящими к развитию заболевания [2].

Учитывая высокую физическую активность современного общества и постоянно возрастающую нагрузку на кисть, ОА мелких суставов кисти является проблемой кистевой хирургии. При этом, необходимо отметить широкое распространение данной патологии среди значительных масс населения [5]. По данным различных авторов до 5% всей патологии кисти травматолого-ортопедического профиля приходится на 1 запястно-пястный сустав (ЗППС), так как первый луч кисти является одной из самых нагружаемых и функционально активных структур, в следствии чего развивается ризартроз. В мировой литературе ризартроз и остеоартроз 1 запястно-пястного сустава являются синонимами.

При эмпирическом обследовании пациентов старше 30 лет рентгенологические признаки ОА 1 ЗППС выявляются у 15-20% пациентов. При этом, после 55 лет, частота заболевания увеличивается до 36% [15]. Ожирение и чрезмерная физическая нагрузка на сустав – одни из основных факторов развития остеоартроза 1 запястно-пястного сустава. В ряде публикаций, однако, отмечается наследственная предрасположенность к развитию данного заболевания [7].

Существует несколько классификаций ризартроза, однако в клинической практике наибольшее распространение получила рентгенологическая классификация, предложенная R.G. Eaton и S.Z. Glickel в 1987 г.

Известны 4 стадии развития дегенеративного процесса: I стадия: контуры 1 ЗППС сустава нормальные, возможно расширение суставной щели вследствие синовита; II стадия: минимальное сужение суставной щели, незначительные склеротические изменения субхондральной кости, остеофиты до 2 мм в диаметре; III стадия: суставная щель значительно сужена, выраженные кистозные изменения и субхондральный склероз, тыльный подвывих пястной кости различной степени выраженности, остеофиты более 2 мм в диаметре; IV стадия: разрушение суставных поверхностей 1 ЗППС сустава, признаки дегенеративного поражения ладьевидно-трапециевидного сустава [10, 11]

В исследованиях, проводимых в последние годы, было продемонстрировано, что до проявления каких-либо клинических симптомов, возникает развитие субхондрального остеоэсклероза и формирование остеофитов, провоцируя изменения в суставном хряще и последующее сужение суставной щели. Также было выявлено, что нарушения архитектоники субхондральной кости (СХК) способствуют прогрессированию остеоартроза. Изменения, формирующиеся в СХК при ОА, во многом связаны с метаболическими нарушениями. Одну из основных ролей в ускорении метаболических процессов в СХК играет нарушение регуляции метаболизма костных клеток [1, 12, 13, 16].

Одновременно с усилением костной резорбции происходит замедление костеобразования – уменьшение пролиферации остеобластов и их функциональной активности, вероятно, связанное со снижением продукции инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР1) и трансформирующего фактора роста  $\beta$  (ТФР $\beta$ ). Также одним из механизмов считается снижение уровня костного морфогенного белка человека [8], потенциально способного усиливать костеобразование. В то же время выявлено повышение содержания в СХК антагонистов морфогенного белка человека [1]. Следствием ускорения метаболических процессов в СХК являются неполноценная минерализация костной ткани и снижение ее биомеханических свойств. Установлено, что при ОА меняется не только архитектура СХК, также наблюдаются изменение фенотипа и нарушение функции остеобластов и остеокластов, продуцирующих различные цитокины, факторы роста, простагландины и лейкотриены, которые транспортируются в вышележащий хрящ и инициируют дегенерацию суставного хряща. Усиление локального синтеза интерлейкина 1 (ИЛ1), ИЛ6, фактора некроза опухоли (ФНО) и ИЛ17 тоже способствует ускорению остеокластогенеза и костной резорбции [1].

Актуальность лечения внутрисуставной патологии кисти обусловлена не только сложностью анатомо-функционального строения кисти, но и высоким процентом неблагоприятных исходов лечения в виду высокой хирургической агрессии, что нередко приводит к стойкому снижению трудоспособности и бытовой адаптации пациентов. Длительность стационарного лечения подразумевает высокие экономические затраты. Такие методики оперативного лечения, как тотальная трапециэктомия или эндопротезирование запястно-пястного сустава нередко способствуют воздержанию пациентов от предложенного лечения. В связи с этим, разработка новых малоинвазивных способов лечения внутрисуставной патологии кисти является актуальной задачей современной травматологии и ортопедии.

Учитывая сложность патофизиологического процесса развития остеоартроза в целом и конкретно в I запястно-пястном суставе, лечение должно быть комплексным и действовать на клеточном уровне. Основной точкой приложения должна являться субхондральная кость [9].

Стремительное развитие медицины XXI века ознаменовалось открытием нового направления, такого, как клеточные технологии [6]. В настоящее время уделяется много внимания отработке экспериментальных и клинических подходов к клеточной трансплантологии и тканевой инженерии для лечения пациентов при различных патологических состояниях [3, 4, 6]. Травматология и ортопедия здесь находится на передовых позициях. Поэтому «биологическое» направление, как дополнительный способ лечения пациентов ортопедического профиля, основанное на применении клеточных технологий и биоимплантологии, вызывает столь пристальное внимание ведущих специалистов во всем мире [6].

В качестве экономически выгодного и безопасного аутобиологического стимулятора, действующего на всю цепочку регенерации, в современной клинической практике активно применяется обогащенная тромбоцитами плазма (Platelet rich plasma – PRP).

Плазма, обогащенная тромбоцитами (PRP), представляет собой плазму крови пациента с повышенным содержанием тромбоцитов (около 1 000 000 кл/мкл). Альфа-гранулы тромбоцитов человека содержат ряд биоактивных молекул, таких как, фактор роста тромбоцитов (PDGF, изоформы AA, AB, BB), трансформирующий фактор  $\beta$  (TGF  $\beta$ ), васкулоэндотелиальный фактор (VEGF), инсулиноподобный ростовой фактор (IGF) и др., влияющие на процессы коллагеногенеза, хондрогенеза, остеогенеза, обеспечивающие улучшение микроциркуляции и метаболизма, усиление питания и кислородного обмена, повышение местного иммунитета и противовоспалительного эффекта. При контакте тромбоцитов с поврежденной тканью происходит их дегрануляция и выделение в окружающую среду ростовых/трофических факторов. Эти биологически активные вещества вступают во взаимодействие с клетками реципиентной поверхности и инициируют каскад регенеративных реакций, в частности, пролиферацию эпителия, привлечение в зону повреждения резидентных стволовых клеток и стимуляцию их органоспецифической дифференцировки [17, 18].

PRP получают с соблюдением всех правил асептики и антисептики, в процедурном кабинете или операционной. Все методики получения PRP основаны на плазмаферезе. Существующие различия связаны, в основном, с техническим обеспечением и оборудованием, представляемым различными компаниями-производителями. Большинство методик получения PRP сегодня осуществляются в закрытом цикле с использованием специальных контейнеров без нарушения их герметичности на протяжении всего этапа получения плазмы. Закрытый цикл более эргономичен, позволяет точнее контролировать разделение компонентов крови [7].

Цель исследования – поиск нового малоинвазивного способа хирургического лечения ризартроза.

## Методика

В период с 2016 по 2023 года в отделении травматологии №2 (микрохирургии) ГАУЗ РКБ МЗ РТ находились на лечении 28 пациентов с диагнозом: артроз первого запястно-пястного сустава. Из них 20 женщин и 8 мужчин. Средний возраст составил 45 лет. В 15 случаях артроз являлся посттравматическим, в 13 – идиопатическим. 18 пациентов имели 1-2 стадии ОА 1 ЗППС, 10 пациентов – 3-4 стадии. Основной жалобой пациентов являлась боль в области 1 запястно-пястного сустава кисти при бытовых движениях, чувство скованности 1 ЗППС. Диагностика не представляет трудностей и сводится к рутинным методам исследования – клиническому осмотру и рентгенографии. Каждый из пациентов ранее получал консервативное лечение, состоящее из приема НПВП и физиотерапии. Все пациенты отмечали отсутствие или минимальный эффект консервативной терапии и имели приверженность к хирургическому лечению, однако боялись агрессивных методик.

Нами был предложен малоинвазивный хирургический метод лечения артроза 1 запястно-пястного сустава в сочетании с клеточной терапией – инъекциями PRP (Патент РФ на изобретение №2662896, рис. 1). Курс лечения составил 10 суток. Лечение проводилось амбулаторно. В первые сутки с целью активизации клеток местного иммунитета проводится интра- и параартикулярная инъекция плазмы обогащенной тромбоцитами (рис. 2). На 4 сутки, с целью улучшения локального кровоснабжения и провокации околосуставной регенерации, осуществлялась закрытая чрескожная субхондральная туннелизация спицей Киршнера от диафиза до основания 1 пястной кости под рентгенологическим контролем (рис. 3) и интро- и парартикулярное введение PRP. При этом, первый палец фиксировался в гипсовой лонгете или в ортезе жесткой фиксации на 10 суток. Следующее введение PRP выполнялась на 8 сутки. На 10 сутки назначался стандартный курс физиотерапии.

## Результаты исследования

Оценка результатов лечения проводилась на сроках от 1 до 6 месяцев и показала хорошие исходы лечения во всех случаях. Результаты оценивались при помощи визуально-аналоговой шкалы боли и опроснику исходов и неспособности верхней конечности и кисти – DASH. Болевой индекс визуально-аналоговой шкалы снизился с 7 до 1 балла, субъективная оценка по вопроснику DASH снизилась с 55 до 10 процентов.

Однако, осмотр пациентов на сроке 1 год после проведенного хирургического лечения, выявил возвращение болевого синдрома у 8 из 10 пациентов с 3-4 стадиями ОА 1 ЗППС, но с меньшей интенсивностью. По шкале ВАШ- 4 балла, по шкале DASH- 30 процентов, что позволяет оценить данный результат как неудовлетворительный. Пациенты с 1-2 стадиями ОА 1 ЗППС на сроке 1 год не предъявляли жалоб и были субъективно довольны проведенным лечением. Оценка по опросникам ВАШ и DASH составила 1 бал и 10 процентов соответственно, что не отличается от данных осмотра на сроке 6 месяцев.



Рис. 1. Патент РФ на изобретение №2662896. Малоинвазивный хирургический метод лечения артроза 1 запястно-пястного сустава в сочетании с клеточной терапией – инъекциями PRP



Рис. 2. Интра- и параартикулярная инъекция плазмы обогащенной тромбоцитами



Рис. 3. Закрытая чрескожная субхондральная туннелизация спицей Киршнера от диафиза до основания 1 пястной кости под рентгенологическим контролем и интра- и парартикулярное введение PRP

### Обсуждение результатов исследования

В современном обществе все больше пациентов предъявляют требования к снижению количества дней, проведенных на стационарном лечении и возможность отказаться от разрезов на заметных участках тела с целью исключить формирования рубцов. Важнейшее условие- максимально быстрая реабилитация, без отрыва от повседневной деятельности. Поэтому поиск новых малоинвазивных методик лечения, не требующих госпитализации в круглосуточный стационар, будет перспективным направлением современной хирургии в целом, вне зависимости от возраста

или пола пациентов. Приверженность к предложенному лечению составила 100%. Все пациенты отказались от более травматичных операций.

## Заключение

Таким образом, применение введения плазмы обогащенной тромбоцитами в сочетании с субхондральной туннелизацией первой пястной кости является перспективным и малоинвазивным методом лечения артроза 1 запястно-пястного сустава, обоснованным с точки зрения патофизиологии остеоартроза, способствует снижению болевого синдрома и восстановлению активности кисти при 1 и 2 стадиях заболевания по классификации R.G. Eaton. При 3 и 4 стадиях данный вид малоинвазивного хирургического лечения имеет непродолжительный терапевтический эффект.

## Литература (References)

1. Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. Перспективные направления терапии остеоартроза // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т.52. – №3. – С. 247-250. [Alekseeva L.I., Zajceva E.M. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. – 2014. – V.52. – N3. – P. 247-250. (in Russian)]
2. Алексеева Л.И. Рекомендации по лечению остеоартроза // Под ред. ЕЛ Насонова/М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2010. [Alekseeva L. I. Rekomendacii po lecheniyu osteoartroza // Pod red. EL Nasonova/M.: GE`OTAR-Media. – 2010. (in Russian)]
3. Берсенев А.В. Клеточная трансплантология-история, современное состояние и перспективы //Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2005. – №1. – С. 49-56. [Bersenev A.V. Kletochnaya transplantologiya-istoriya, sovremennoe sostoyanie i perspektivy` //Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya. – 2005. – N1. – P. 49-56. (in Russian)]
4. Волков А.В. Тканевая инженерия: новые перспективы развития медицины //Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2005. – №1. – С. 57-63. [Volkov A. V. Tkanevaya inzheneriya: novy`e perspektivy` razvitiya mediciny` // Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya. – 2005. – N1. – P. 57-63. (in Russian)]
5. Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф., Алексеева Л.И. Остеоартроз в амбулаторной практике //Современная ревматология. – 2012. – №4. – С. 66-70. [Galushko E. A., E`rdes Sh. F., Alekseeva L. I. Osteoartroz v ambulatornoj praktike //Sovremennaya revmatologiya. – 2012. – N4. – P. 66-70. (in Russian)]
6. Деев Р. В., Исаев А.А., Кочиш А.Ю., Тихилов Р.М. Клеточные технологии в травматологии и ортопедии: пути развития // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2007. – Т.2. – №4. [Deev R.V., Isaev A.A., Kochish A.Yu., Tixilov R.M. Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya. – 2007. – V.2. – N4. (in Russian)]
7. Маланин Д.А. и др. PRP-терапия при остеоартрите крупных суставов. – 2018. [Malanin D. A. i dr. PRP-terapiya pri osteoartrite krupny`x sustavov. – 2018. (in Russian)]
8. Олюнин Ю.А. Остеоартроз суставов кистей. Дифференциальная диагностика с воспалительными заболеваниями суставов и тактика лечения // Современная ревматология. – 2015. – Т.9. – №4. – С. 77-82. [Olyunin Yu. A. Osteoartroz sustavov kistej. Sovremennaya revmatologiya. – 2015. – T.9. – N4. – P. 77-82. (in Russian)]
9. Панков И.О. и др. Новый малоинвазивный хирургический способ лечения остеоартроза первого запястно-пястного сустава // Медицинский вестник МВД. – 2021. – Т.114. – №5. – С. 38-40. [Pankov I. O. i dr. Meditsinskiy vestnik MVD. – 2021. – V.114. – N5. – P. 38-40. (in Russian)]
10. Родоманова Л.А., Орлова И.В. Хирургическое лечение остеоартроза седловидного сустава (обзор литературы). Травматология и ортопедия России // 2018. – Т.24(3). – С. 135-144. [Rodomanova L.A., Orlova I.V. Travmatologiya i ortopediya Rossii. – 2018. – V.24(3). – P. 135-144. (in Russian)]
11. Eaton R.G., Glickel S.Z. Trapeziometacarpal osteoarthritis: staging as a rationale for treatment // Hand clinics. – 1987. – V.3. – N4. – С. 455-469.
12. Griffith D.L. Three-dimensional structure of recombinant human osteogenic protein 1: structural paradigm for the transforming growth factor beta superfamily // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1996. – V.93. – №. 2. – С. 878-883.
13. Guus M.V. Comparison of arthroplasties with or without bone tunnel creation for thumb basal joint arthritis: a randomized controlled trial // The Journal of hand surgery. – 2014. – V.39. – N9. – С. 1692-1698.
14. Harrison P., Cramer E.M. Platelet  $\alpha$ -granules // Blood reviews. – 1993. – V.7. – N1. – С. 52-62.

15. Naara M.M. Osteoarthritis in the carpometacarpal joint of the thumb: prevalence and associations with disability and mortality // JBJS. – 2004. – V.86. – N7. – С. 1452-1457.
16. Hofbauer L.C. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption // Journal of Bone and Mineral Research. – 2000. – V.15. – N1. – С. 2-12.
17. Sharon L., Kolasinski S. L. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee // Arthritis & rheumatology. – 2020. – V.72. – N2. – С. 220-233.
18. Textor J. Platelet-rich plasma (PRP) as a therapeutic agent: platelet biology, growth factors and a review of the literature // Platelet-Rich Plasma: Regenerative Medicine: Sports Medicine, Orthopedic, and Recovery of Musculoskeletal Injuries. – 2013. – С. 61-94.

### **Информация об авторах**

*Фартдинов Марат Фнусович* – аспирант кафедры травматологии и ортопедии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань. E- mail: fartdinov.m@yandex.ru

*Муллин Руслан Илдусович* – кандидат медицинских наук, врач травматолог-ортопед отделения Травматологии №2, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела, государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканская клиническая больница Министерства Здравоохранения Республики Татарстан», Казань. E- mail: rusdan@mail.ru

*Панков Игорь Олегович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань. E- mail: igor.pankov.52@mail.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 18.01.2024

Принята к печати 15.03.2024



УДК 617-089.844

3.1.8 Травматология и ортопедия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.1.24 EDN: PLMQOC

**СОВРЕМЕННЫЕ ТRENДЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ТЯЖЕЛЫХ МНОЖЕСТВЕННЫХ ПЕРЕЛОМАХ КОСТЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ**© Сиразитдинов С.Д.<sup>1,2</sup>, Панков И.О.<sup>1,2</sup>, Васильев А.Д.<sup>1</sup><sup>1</sup>Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36<sup>2</sup>Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан, Россия, 420063, Казань, Оренбургский тракт, 138*Резюме*

**Цель.** Снижение риска развития тромбоземболических осложнений у пациентов с тяжелыми множественными переломами костей конечностей.

**Методика.** С целью оценки ближайших результатов лечения пострадавших с тяжелыми множественными переломами костей конечностей, все пациенты были разделены на собственную группу и группу сравнения. Авторами представлена совершенная методика, разработанная с целью раннего прогнозирования развития нарушений гемостаза для снижения риска развития тромбоземболических осложнений. Рассмотрены клинические примеры, корреляции со стандартными лабораторными тестами. Доказана эффективность данной методики.

**Результаты.** Применение теста «Тромбодинамика» для прогнозирования и профилактики развития тромбоземболических осложнений у пострадавших в собственной группе исследования позволило вовремя диагностировать развитие тромбоземболических осложнений, осуществить своевременную и адекватную медикаментозную коррекцию гемокоагуляции, предотвратить развитие фатальных осложнений у всех пострадавших с тяжелыми множественными переломами костей конечностей собственной группы исследования.

**Заключение.** Разработанная схема медикаментозной профилактики низкомолекулярными гепаринами при тяжелых множественных переломах костей конечностей, с использованием данных лабораторного анализа «Тромбодинамика», способствует предотвращению развития тромбоземболических осложнений.

Ключевые слова: нарушение гемостаза, травматическая болезнь, тромбоземболические осложнения, тяжелые множественные переломы костей конечностей, лабораторный тест «Тромбодинамика»

**CURRENT TRENDS IN EARLY DIAGNOSIS AND PREVENTION OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN SEVERE MULTIPLE LIMB BONE FRACTURES**Sirazitdinov S.D.<sup>1,2</sup>, Pankov I.O.<sup>1,2</sup>, Vasiliev A.D.<sup>1</sup><sup>1</sup>Kazan State Medical Academy is a branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 36, Butlerov St., 420012, Kazan, Republic of Tatarstan, Russia<sup>2</sup>Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan" city of Kazan, 138, Orenburgskiy trakt St., 420063, Kazan, Republic of Tatarstan, Russia*Abstract*

**Objective.** Reducing the risk of thromboembolic complications in patients with severe multiple limb bone fractures.

**Methods.** In order to assess the immediate results of treatment of victims with severe multiple fractures of limb bones, all patients were divided into the main group and the comparison group. The authors present a perfect technique developed for the purpose of early prediction of the development of hemostasis disorders to reduce the risk of thromboembolic complications. Clinical examples and correlations with standard laboratory tests are considered. The effectiveness of this technique has been proven.

**Results.** The use of the «Thrombodynamics» test for predicting and preventing the development of thromboembolic complications in patients in the main group made it possible to diagnose the development of thromboembolic complications in time, carry out timely and adequate drug correction of hemocoagulation, and prevent the development of fatal complications in all victims with severe multiple fractures of the extremities of the main group.

**Conclusions.** The developed scheme of drug prophylaxis with low molecular weight heparins in severe multiple fractures of limb bones, using data from the laboratory analysis «Thrombodynamics», helps to prevent the development of thromboembolic complications.

*Keywords:* hemostasis disorder, traumatic disease, thromboembolic complications, severe multiple fractures of limb bones, laboratory test «Thrombodynamics»

## Введение

Тромбозы глубоких вен нижних конечностей, а также тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), сосудов головного мозга – не менее важные в прогностическом отношении осложнения тяжелых множественных переломов костей конечностей в раннем периоде травматической болезни [8, 15, 16]. Острый период тяжелых множественных переломов костей конечностей характеризуется уже состоявшейся активацией системы гемостаза за счет нарушения целостности сосудистой стенки, попадания в кровь большого количества тканевого тромбопластина, нарушения (стаза) кровотока [1]. Анализ гемокоагуляционной активности крови показал, что она имеет максимальное значение на второй неделе после травмы и превышает норму в 2,9 раза. Показатели приближаются к норме через 8-12 недель. При этом на протяжении острого периода травматической болезни сохраняется риск развития тромбоэмболических осложнений [15, 16].

Частота возникновения тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пострадавших с тяжелыми множественными и сочетанными переломами костей конечностей составляет от 40 до 60% [14]. Особую группу риска составляют пациенты с повреждениями костей таза и полифрагментарными переломами бедренной кости: частота тромбоза глубоких вен наблюдается в 35-85% случаев, из них в 2-10% осложняется ТЭЛА [14]. При этом, по данным ряда авторов, до 20% пострадавших с тяжелыми множественными и сочетанными переломами костей конечностей имеет место бессимптомное течение тромбоэмболических осложнений [2, 5, 7].

Летальность от ВТЭО, по данным различных авторов составляет от 0,1 до 10%, приводят цифры летальности от ТЭЛА при различных видах переломов. При переломах диафиза бедренной кости 7,1%, сочетанных повреждениях – 5,3%, переломах костей голени – 3,6%, переломах костей таза – 3,6%, летальность от ВТЭО при различных повреждениях составляет от 0,1 до 5% [13, 14].

Основным инструментальным методом ранней диагностики тромбоза является ультразвуковое дуплексное ангиосканирование. Исследование позволяет получить достоверную информацию о локализации, протяженности, характере проксимальной границы тромба, а также судить о давности патологического процесса. По данным ряда авторов, более половины выявленных тромбозов приходится на первое ультразвуковое исследование, выполненное непосредственно при поступлении пациента в стационар [2]. В послеоперационном периоде наибольшее количество венозных тромбозов было выявлено на 14 сутки после операции. При этом наибольшее число тромбозов глубоких вен нижних конечностей было зарегистрировано на 7-е сутки после проведенного оперативного вмешательства. В ряде исследований было установлено, что частота тромбозов глубоких вен нижних конечностей зависит от вида, характера и тяжести повреждения, а также вида, характера и тяжести оперативного вмешательства [1, 2, 13, 14]. В проведенных исследованиях относительная частота тромбозов у оперированных пострадавших ниже, чем в группе пациентов, находившихся на консервативном лечении, что объясняется уменьшением сроков предоперационной подготовки, снижением травматичности и длительности оперативного вмешательства, ранней активизации пациентов в послеоперационном периоде [3, 4]. При этом, к факторам, способствующим образованию послеоперационных тромбозов относятся продолжительность и травматичность операции, величина кровопотери, механическое воздействие на венозные стволы при выполнении репозиции перелома, в некоторых случаях – необходимость работы хирурга вблизи сосудистого пучка, что подтверждается высоким уровнем послеоперационных тромбозов в группе пациентов, которым производился одномоментный остеосинтез двух и более переломов. В этой группе больных необходимо увеличивать дозировку низкомолекулярных гепаринов. Отмечено, что после проведенного оперативного вмешательства происходит быстрое «расправление» деформированной вены, нормализация венозного оттока [14]. При этом, малоинвазивные, малотравматичные способы остеосинтеза костей конечностей и таза, в

совокупности с медикаментозной профилактикой тромботических осложнений, позволили к настоящему времени уменьшить количество тромбозов вен нижних конечностей с 63% до 36,2%, сократить число ТЭЛА до 2-5%, а также значительно снизить процент летальных исходов [7, 9, 10, 11, 13].

Цель исследования – снижение риска развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с тяжелыми множественными переломами костей конечностей.

## Методика

В клинике Республиканского Научно-практического центра травмы ГАУЗ Республиканской клинической больницы МЗ РТ в 2016-2020 гг. находились на лечении 626 пострадавших с множественными и сочетанными переломами костей конечностей. Из них, пострадавших с тяжелыми множественными переломами костей конечностей – 198 (31,6%). Возраст варьировал в диапазоне 18-70 лет. Женщин было 69 (34,8%), мужчин 129 (65,2%).

В группу сравнения вошли 144 пострадавших (женщин 57, мужчин 87, находившихся на лечении в клинике центра в 2016-2020 гг., которым на этапах диагностики и лечения применялись традиционные лабораторные методы исследования.

Собственную группу исследования составили 54 пациента (женщин 12, мужчин 42), находившихся на лечении в клинике РНПЦТ РКБ в 2016-2020 гг., которым с целью прогнозирования и профилактики развития возможных тромбоэмболических осложнений, помимо рутинных методов исследования, был применен тест «Тромбодинамика». Тест Тромбодинамика» для прогнозирования и профилактики возможного развития тромбоэмболических осложнений нами применяется с 2016 г.

В наблюдение включались пациенты, соответствующие следующим критериям. Критерии включения пострадавших в массив клинических наблюдений: 1) пациенты возрастной группы от 18 до 70 лет; 2) пострадавшие с тяжелыми множественными переломами костей конечностей с проявлениями травматического шока, как правило, II, III, IV ст. (тяжесть повреждений > 17 баллов по шкале AIS/NISS).

В наблюдение не включались пациенты, у которых присутствовал любой из ниже перечисленных признаков. Критерии исключения: 1) пострадавшие с сочетанными повреждениями органов грудной и брюшной полостей, тяжелыми черепно- мозговыми и позвоночно-спинальными травмами, требующими оперативного вмешательства; 2) пострадавшие в возрасте старше 70 лет, младше 18 лет; 3) пациенты с тяжелой соматической патологией в анамнезе (тяжелые хронические заболевания печени, почек, сердечно-сосудистой системы); 4) пациенты с гематологическими заболеваниями; 5) пациенты принимающие антикоагулянты; 6) пациенты с язвой желудка или 12-перстной кишки в течение последних 12 месяцев; 7) пациенты с непереносимостью НПВП (в т.ч. «аспириновая» бронхиальная астма); 8) пациенты с сахарным диабетом I типа; 9) пациенты с онкологическими заболеваниями; 10.пациенты с беременностью и в периоде лактации.

Настоящее исследование основано на анализе ближайших результатов лечения, пострадавших с тяжелыми множественными переломами костей конечностей. Категорию тяжелых множественных переломов костей конечностей составили переломы обеих бедренных костей, переломы костей обеих голеней, переломы бедренной в сочетании с переломами костей таза, костей голени, других костей верхних и нижних конечностей, черепно-мозговой травмой. Как правило, тяжелый травматический шок сопровождает В табл. 1 представлено распределение пострадавших с тяжелыми множественными переломами костей конечностей по возрастным категориям.

Таблица 1. Возрастные категории пострадавших с множественными тяжелыми переломами костей конечностей

Возраст пациентов, лет							
До 20	21-30	32-40	41-50	51-60	61-70	старше 70	Всего
8	34	62	52	30	12	нет	198

Как следует из данных таблицы, наибольшее число составили пострадавшие молодого, трудоспособного возраста 21-60 лет – 162 человека (89,0%). Пациенты молодого возраста (до 20 лет) и старше 60 лет составляли абсолютное меньшинство – 4,4% и 6,6% соответственно.

Необходимо отметить, что наибольшее число пострадавших, поступивших в приемно-диагностическое отделение НППЦТ РКБ получили повреждения в результате ДТП – 142 из 198 (71,7%).

В табл. 2 и 3 приведены Шкалы тяжести повреждений опорно- двигательного аппарата по AIS и ISS в баллах по Шкале классификаций сочетанных травм.

Таблица 2. Шкалы тяжести повреждений опорно-двигательного аппарата у пострадавших с тяжёлыми множественными переломами костей конечностей по AIS и ISS

Вид повреждения	Баллы в шкалах	
	AIS	ISS
Переломы плечевой кости	3	9
Травматическая ампутация плеча	3	9
Переломы костей предплечья (откр./закр.)	2	4
Травматическая ампутация предплечья	3	9
Переломы костей кисти: открытый/закрытый	2	4
Переломы бедренной кости (откр./закр.)	3	9
Травматическая ампутация бедра	4	16
Переломы голени (откр./закр.)	3	9
Травматическая ампутация голени	3	9
Травматическая ампутация стопы	3	9
Переломы костей стопы	2	4
Переломы переднего полукольца таза	2	4
Переломы заднего полукольца таза	2	4
Множественные переломы костей таза	3	9
Вывихи в крупных суставах	3	9
Обширные скальпированные раны	2	4
Переломы лопатки	2	4
Переломы ключицы	2	4
Переломы грудины	2	4
Переломы надколенника	2	4

Таблица 3. Шкала перевода баллов AIS в баллы ISS

Баллы AIS	Баллы ISS
2	1-8
3	9-15
4	16-24
Поражены многие органы, но меньше чем на 4 или 5 баллов	25-40
Между 4 и 5 баллами	41-49
Два региона по 5 баллов + 4 балла	55-66
6 баллов или три региона по 5 баллов каждый	75

В массиве наблюдений пациентов средний индекс тяжести повреждений по шкале AIS/NISS составил  $27,2 \pm 3,3$  балла, при этом от 17 до 25 баллов имели 59%, от 26 до 40 баллов – 24%, свыше 40 баллов 17% пострадавших (рис. 1). Повреждения двух анатомических областей были отмечены у 50,0%, трех – у 35%, четырех – у 15% пострадавших. В процессе лечения проводили регистрацию всех исследуемых показателей в динамике. Полученные данные заносились в электронную базу для статистической обработки материалов.

Анализ полученных данных выполнялся с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0», результаты выражались в процентах.

Для объективной оценки системы гемостаза пациентам с множественными переломами длинных трубчатых костей конечностей был применен лабораторный метод «Тромбодинамика», являющийся единственным тестом, основанным на современных представлениях о пространственных аспектах свертывания.

В исследовании «Тромбодинамика» реализованы условия, максимально близко воспроизводящие условия *in vivo*. В тесте «Тромбодинамика» осуществляется регистрация роста фибринового сгустка в реальном времени в ответ на *in vitro* воссозданное повреждение сосудистого эпителия.

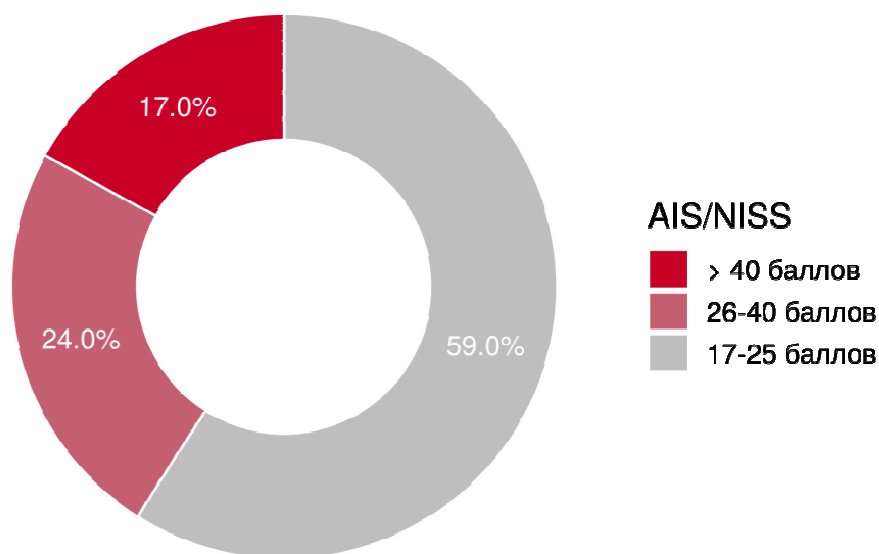


Рис. 2. Диаграмма распределения пострадавших в зависимости от оценок по шкале тяжести повреждений опорно-двигательного аппарата по AIS и ISS

В анализаторе «Система диагностическая лабораторная «Регистратор Тромбодинамики Т-2» Hemoscore [19] активизируется процесс свертывания в тонком слое не перемешиваемой плазмы крови с помощью тканевого фактора, локализованного в пространстве (рис. 2).

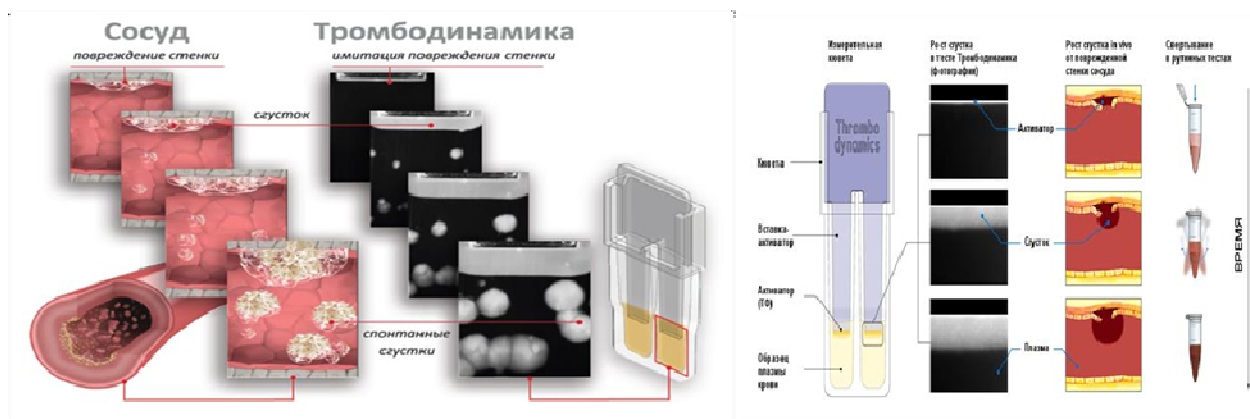


Рис. 2. Процесс гемостаза в гомогенных тестах «Тромбодинамика»

Процесс формирования и распространения фибринового сгустка фиксирует цифровая фотокамера. Полученные снимки автоматически обрабатываются программным обеспечением, по ним вычисляются такие важные характеристики процесса, как скорость роста фибринового сгустка, его размер, образование спонтанных сгустков [17]. Это позволяет одновременно и независимо регистрировать нарушения на всех стадиях процесса (рис. 3).

Основные параметры теста «Тромбодинамика» [18]: Ляг [мин] – Лаг-тайм – время, которое проходит от момента контакта плазмы с активирующей поверхностью и до непосредственного начала роста сгустка. Характеризует начальную фазу формирования сгустка. Параметр чувствителен к состоянию факторов внешнего пути свертывания: 1) V, [мкм/мин] –

скорость роста сгустка. Характеризует центральную фазу формирования сгустка – распространение свертывания. Чувствителен к состоянию внутреннего пути свертывания, к концентрации факторов VIII, IX, XI, V, X, тромбина и к концентрации микровезикул в плазме крови. 2)  $T_{sp}$ , [мин] – время появления спонтанных сгустков в объеме плазмы. Определяется как время, за которое площадь спонтанных сгустков в расчетной области достигает 10% от общей площади. Характеризует собственный прокоагулянтный потенциал плазмы. В норме отсутствуют.

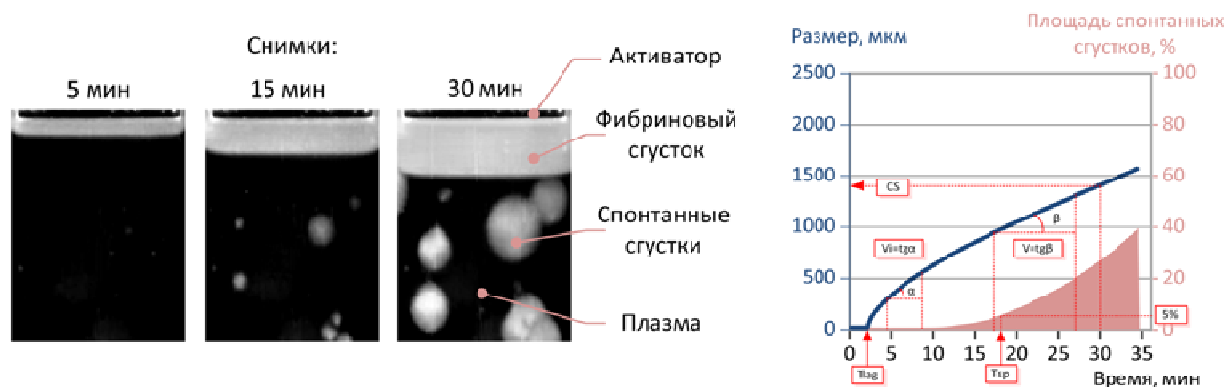


Рис. 3. Снимки растущего фибринового сгустка, спонтанных сгустков слева и график зависимости размера сгустка от времени справа. Получены лабораторным тестом «Тромбодинамика»

Интерпретация результатов. При анализе результатов «Тромбодинамики» необходимо, прежде всего, определить отклонение параметра  $V$  от нормальных значений и обратить внимание на наличие/отсутствие спонтанных сгустков. Увеличение  $V$  свыше верхней границы референсного диапазона и укорочение  $T_{sp}$  свидетельствуют о состоянии гиперкоагуляции. Уменьшение  $V$  ниже нижней границы свидетельствует о состоянии гипокоагуляции. Для более точной интерпретации необходимо оценить отклонение от нормы параметра  $T_{tag}$ , например, для оценки эффективности антикоагулянтов, действующих на внешний путь свертывания, также новых оральных антикоагулянтов.

Параметры «Тромбодинамики» обладают высокой чувствительностью к гипо- и гиперкоагуляции различного генеза, а также к повышенному фибринолизу [7, 9, 10, 11]: При гипокоагуляции  $V < 20$  мкм/мин уменьшается, а  $T_{tag}$  увеличивается. При гиперкоагуляции  $V > 29$  мкм/мин возрастает, в тяжелых случаях регистрируется также образование спонтанных сгустков. Согласно полученным данным при значении скорости роста фибринового сгустка больше 29 мкм/мин прогнозируют развитие тромбоэмболических осложнений.

Для прогнозирования развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с политравмой использованы показатели состояния систем организма, которые в значительной степени влияют на течение процессов тромбообразования. Известно, что практически любая травма, хирургическая операция оказывают неблагоприятный эффект как на микроциркуляторные показатели, так и систему гемостаза, что вызывает развитие различных осложнений, в том числе и нарушение процессов свертывания крови [7, 9, 10, 11]. Поэтому определение комплекса факторов и механизмов, приводящих к развитию местных и системных осложнений, характеризуется большей достоверностью, что является важным в выборе правильной лечебной тактики больного [7, 9, 10, 11].

Способ профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с тяжелыми множественными переломами костей конечностей с применением теста «Тромбодинамика». Профилактика развития ТЭО у пациентов с тяжелыми множественными переломами костей конечностей включает следующие способы: 1) Немедикаментозный метод: эластичная компрессия нижних конечностей с использованием госпитального трикотажа, ранняя активизация пациентов после операции, включая методы лечебной физической культуры, ранней виртуализации, механотерапии. 2) Медикаментозный метод: проведение фармакотерапии у пациентов с высоким риском развития ВТЭО.

Основная медикаментозная профилактика ТЭО включает в себя группу препаратов нефракционированного гепарина и низкомолекулярного гепарина. Рекомендуемые дозы и режим введения антикоагулянтов для профилактики ВТЭО, входящих в перечень ЖНВЛП на 2020 г. представлены в табл. 4 (Приложение №1 к распоряжению Правительства Российской Федерации от 12 октября 2019 г. №2406-р).

Таблица 4. Рекомендуемые дозы и режим введения антикоагулянтов для профилактики ВТЭО при оперативном лечении пациентов

Препарат МНН / Торговое наименование	Рекомендуемые дозы и режим введения	
	Средняя степень риска развития ТЭО	Высокая степень риска развития ТЭО
Нефракционированный гепарин (гепарин натрия)	Подкожно 2500 МЕ за 2-4 ч. до операции, затем 2500 МЕ через 6-8 ч. после операции, далее по 5000 МЕ 2-3 раза/сут.	Подкожно 5000 МЕ за 4-6 ч. до операции, затем 5000 МЕ через 6-8 ч. после операции, далее по 5000 МЕ 3 раза/сут.
Парнапарин натрия («Фраксипарин»)	Подкожно 2500 МЕ за 2 ч. до операции или через 6 ч. после операции, затем ежедневно по 2500 МЕ 1 раз/сут.	Подкожно 3500 МЕ за 2 ч. до операции или через 6 ч. после операции, затем ежедневно по 3500 МЕ 1 раз/сут.
Эноксапарин натрия («Клексан»)	Подкожно 20 мг за 2 ч. до операции, затем 20-40 мг 1 раз/сут.	Подкожно 40 мг за 12 ч. до операции или через 12-24 ч. после операции, затем 40 мг 1 раз/сут.
Апиксабан («Эликвис»)	Перорально по 2,5 мг 2 раза/сут.; первая доза не ранее чем через 12-24 ч. после завершения операции по достижении гемостаза	
Дабигатрана этексилат («Прадакса»)	Перорально по 220 мг или по 150 мг (пациентам: старше 75 лет, при умеренном нарушении функции почек – клиренс креатинина 30-50 мл/мин., принимающим амиодарон, верапамил, хинидин) 1 раз/сут.; первый прием – в половинной суточной дозе через 1-4 ч., если гемостаз достигнут.	
Ривароксабан («Ксарелто»)	Перорально по 10 мг 1 раз/сут.; первая доза не ранее чем через 6-10 ч. после завершения операции по достижении гемостаза	

Методика профилактики развития тромбоэмболических осложнений при тяжелых множественных переломах костей конечностей иллюстрируется на рис. 4 и следующим клиническим примером.



Рис. 4. Схема профилактики тромбоэмболических осложнений при тяжелых множественных переломах костей конечностей

### Клинический пример

Пациент мужчина Б., 52 года, ДТП (пешеход, сбит автомобилем на пешеходном переходе), доставлен в РНЦПТ с места происшествия с диагнозом: Сочетанная травма. Закрытая черепно-мозговая травма. Сотрясение головного мозга. Закрытый перелом 4-6 справа, 7, 8 ребер слева. Двусторонний пульмонит. Закрытый оскольчатый перелом верхней-средней трети правой

бедренной кости со смещением отломков. Открытый оскольчатый перелом верхней-средней трети левой большеберцовой и малоберцовой костей, оскольчатый средней-нижней трети правой большеберцовой и малоберцовой костей со смещением отломков. Множественные ушибы, ссадины волосистой части головы, лица, туловища, конечностей. Травматический шок 3 ст.

Пациенту проведен комплекс противошоковых мероприятий. После стабилизации основных гемодинамических показателей жизненно важных систем организма через 5 ч. с момента поступления транспортирован в операционную. Введение эноксапарина натрия 40 мг подкожно в наркозной. Проведена первичная хирургическая обработка, ЧКОС АВФ переломов большеберцовых костей, ЧКОС АВФ перелома правой бедренной кости. На следующий день взят анализ «Тромбодинамика», результат представлен ниже на рис. 5.

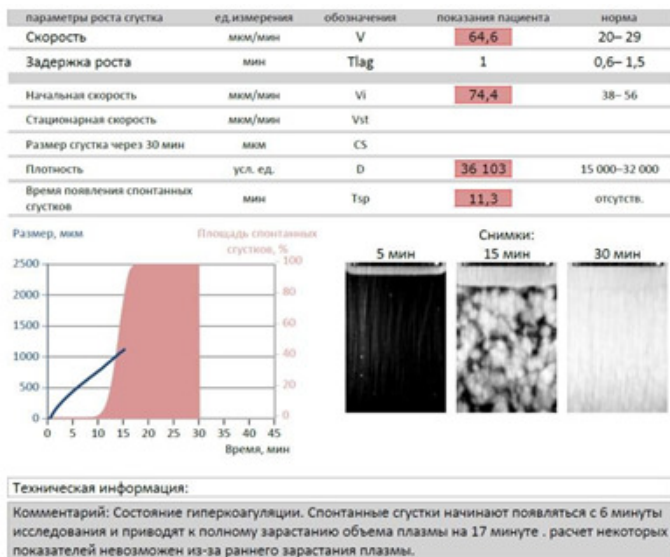


Рис. 5. Результат лабораторного теста «Тромбодинамика» на 1-е сутки после операции

Согласно данным анализа «Тромбодинамика» визуализируется картина выраженной гиперкоагуляции с повышенным множественным образованием спонтанных сгустков, склонных к росту, риск тромбозов оценивается крайне высоким. Принято решение о повышении дозировки эноксапарина натрия до 80 мг в сутки (40 мг 2 раза в сутки подкожно). На 3-и и 5-е сутки проведено УЗДГ – тромбозов не выявлено, выполнены анализы «Тромбодинамика», результаты соответственно представлены на рис. 6.

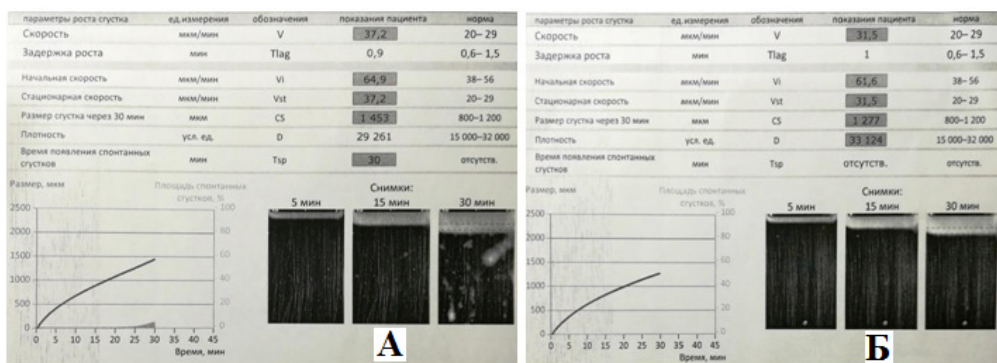


Рис. 6. Результаты лабораторного теста «Тромбодинамика» на 3-и (А) и 5-е (Б) сутки

На фоне проведения медикаментозной профилактики ТЭО существенно улучшились показатели анализа «Тромбодинамика», что иллюстрируется уменьшением количества спонтанных сгустков на 3-и сутки. На 5-е сутки спонтанные сгустки отсутствовали, что позволило снизить дозу эноксапарина натрия до 60 мг в сутки. На 7-ые сутки сохранялась незначительная гиперкоагуляция, показатели стали приближаться к нормальным значениям, представлены результаты на рисунке 16. На 10-е сутки выполнена контрольная УЗДГ артерий и вен нижних



конечностей – тромбозов не выявлено, анализ «Тромбодинамика», показатели в пределах нормальных значений, наглядно демонстрируется на рисунках 9 и 10 соответственно на 7-ые и 10-ые сутки.

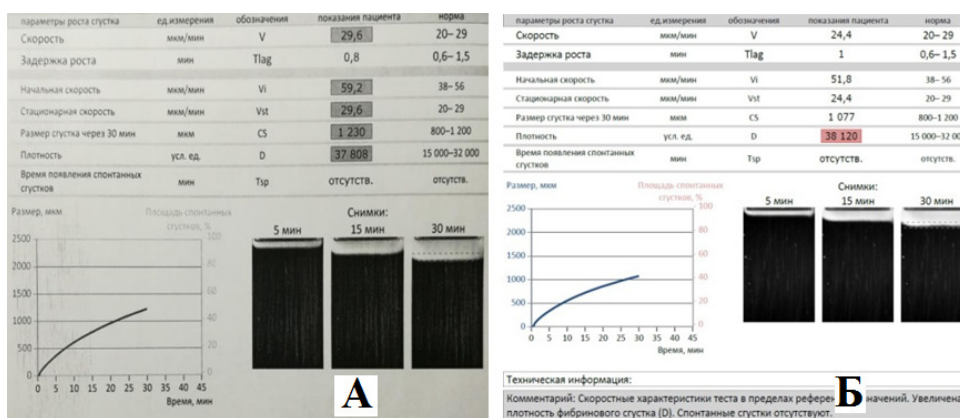


Рис. 7. Результаты лабораторного теста «Тромбодинамика» на 7-е (А) и 10-е (Б) сутки

Показатели анализа «Тромбодинамика» нормализовались, принято решение о смене антикоагулянтной терапии на дозировку эноксапарина натрия 40 мг в сутки. Проведены следующие этапы оперативных вмешательств: блокируемый интрамедуллярный остеосинтез перелома правой бедренной кости на 5-ые сутки, переломов правой и левой большеберцовых костей на 7-ые и 10-ые сутки соответственно. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии на 21-ые сутки, все время нахождения в стационаре пациент получал эноксапарина натрия в дозировке 40 мг в сутки с дальнейшим продолжением данной схемы профилактики ТЭО амбулаторно до 35 дней со дня получения травмы.

### Результаты исследования и их обсуждение

У пациентов собственной группы во всех 54 случаях была обнаружена гиперкоагуляция в первые сутки с момента поступления в стационар, однако такие рутинные стандартные методы лабораторной диагностики, как коагулограмма и Д-димерный тест в большинстве случаев не регистрировали гиперкоагуляцию и в основном не превышали своих нормальных референсных значений, представлены диаграммы сравнения на рис. 8.

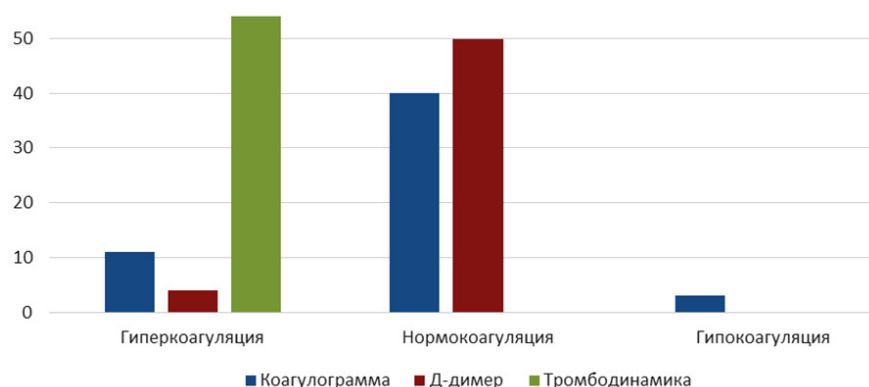


Рис. 8. Сравнительная характеристика коагулограммы, Д-димерного теста и теста «Тромбодинамика» в первые сутки поступления пациентов в стационар (n=54)

При коагулологическом исследовании в 10 случаях (18,5% случаев) было выявлено состояние гиперкоагуляции, тест Д-димеров положительным был у 4 (7,4% случаев) пострадавших, а при проведении теста «Тромбодинамика» гиперкоагуляция была выявлена у всех 54 пострадавших (100% случаев), требовавшая коррекции дозы антикоагулянта

В собственной группе исследования у 37 пациентов было зарегистрировано наличие спонтанных сгустков при первичном проведении теста «Тромбодинамика», т.е. очень высокий риск развития тромбоемболических осложнений. Распределение количества пациентов по степени риска возникновения тромбоемболических осложнений и количественной дозировки проведения адекватной медикаментозной профилактики низкомолекулярными гепаринами в первые сутки с момента поступления в стационар представлена в табл. 5.

Таблица 5. Количественное распределение пациентов собственной группы по степени риска возникновения ТЭО и адекватной дозировки низкомолекулярных гепаринов (n=54)

Степень риска	Дозировка Эноксапарина натрия, мг	Количество пациентов	Появление спонтанных сгустков при последующих тестах
Высокий риск ТЭО (гиперкоагуляция, скорость роста кровяного сгустка >29 мкм/мин)	60	17	2
Очень высокий риск ТЭО (гиперкоагуляция + спонтанные сгустки)	80	37	0

Способ обеспечивает снижение риска тромбоемболических осложнений у данной группы пострадавших за счет индивидуального расчета дозы антикоагулянта, в зависимости от данных анализов лабораторного исследования «Тромбодинамика». В 2-х случаях при увеличении дозировки Эноксапарина натрия до 60 мг в сутки при последующих тестах «Тромбодинамика» были обнаружены спонтанные сгустки, что потребовало увеличения дозировки до 80 мг в сутки с дальнейшим контролем показателей и благоприятного течения проводимого лечения.

Всего летальные исходы отмечены у 16 из 198 (8,1%) пострадавших с тяжелыми переломами костей конечностей, из них все 16 из 144 пациентов группы сравнения (11,1%). Из 16 летальных случаев по причине ТЭЛА отмечены у 8 пострадавших (50,0%), из них ВТЭО диагностированы на этапе лечения только у 4 пострадавших (50,0%) в связи со стертой клиникой и низкой чувствительностью к гиперкоагуляции рутинных стандартных лабораторных исследований гемокоагуляции. В собственной группе (54 пациента) летальные исходы не зарегистрированы.

Применение теста «Тромбодинамика» для прогнозирования и профилактики развития тромбоемболических осложнений у пострадавших в собственные группы исследования позволило вовремя диагностировать развитие тромбоемболических осложнений, осуществить своевременную и адекватную медикаментозную коррекцию нарушений свертывающей системы крови, предотвратить развитие фатальных осложнений у всех пострадавших с тяжелыми множественными переломами костей конечностей собственной группы исследования.

## Литература (references)

1. Божкова С.А., Касимова А.Р., Накопия В.Б., Корнилов Н.Н. Все ли мы знаем о профилактике венозных тромбоемболических осложнений после больших ортопедических операций? // Травматология и ортопедия России. – 2018. – Т.24, №1. – С. 129-143. [Bozhkova S.A., Kasimova A.R., Narova V.B., Kornilov N.N. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. – 2018. – V. 24, N1. – P. 129-143. (in Russian)]
2. Доржиев В.В. Диагностика венозных тромбоемболических осложнений при политравме // Забайкальский медицинский журнал. – 2019. – №4. – С. 65-67. [Dorzhiev V.V. *Zabaikalsky medical journal*. – 2019. – N4. – P. 65-67. (in Russian)]
3. Касимова А.Р., Божкова С.А., Тихилов Р.М. и др. Влияние фармакологической тромбопрофилактики, турникета и дренирования на геморрагические осложнения в ранние сроки после эндопротезирования коленного сустава: предварительные результаты // Травматология и ортопедия России. – 2019. – Т.25, №3. – С. 70-80. [Kasimova A.R., Bozhkova S.A., Tikhilov R.M., etc. *Traumatology and orthopedics of Russia*. – 2019. – V.25, N.3. – P. 70-80. (in Russian)]
4. Каплунов О.А., Каплунов К.О. Применение парнапарина натрия (флюксум) при профилактике тромбоемболических осложнений после оперативного лечения переломов, сопряженных с большим риском тромбообразования // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2020. – №10. – С. 73-78. [Kaplunov O.A., Kaplunov K.O. *Surgery. The magazine named after N.I. Pirogov*. – 2020. – N.10. – P. 73-78. (in Russian)]

5. Николаев К.Н., Ивченко Д.Р., Акимов А.В. и др. Применение метода электромиостимуляции для профилактики венозных тромбозмболических осложнений у раненых и пострадавших с сочетанной травмой нижних конечностей // Травматология и ортопедия России. – 2020. – Т. 26, №1. – С. 127-137. [Nikolaev K.N., Ivchenko D.R., Akimov A.V., etc. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. – 2020. – V. 26, N.1. – P. 127-137. (in Russian)]
6. Николаев Н.С., Прищепа Н.П., Вуймо Т.А., Добровольская Н.Ю., Борисова Л.В., Николаева А.В., Григорьева Е.В. Сравнительный анализ лабораторных показателей гемостаза при использовании различных схем антикоагулянтной профилактики при эндопротезировании тазобедренных суставов // Лабораторная служба. – 2017. – №3. – С. 92-98. [Nikolaev N.S., Prishchepa N.P., Vuimo T.A., Dobrovolskaya N.Yu., Borisova L.V., Nikolaeva A.V., Grigorieva E.V. *Laboratory Service*. – 2017. – N3. – P. 92-98. (in Russian)]
7. Панков И.О., Сиразитдинов С.Д., Сиразитдинов Д.Т., Беляков В.Г. Способ прогнозирования тромбозмболических осложнений у пациентов с множественными переломами костей конечностей / Под ред. И.О. Панкова. – Казань: Редакционно-издательский отдел КГМА, 2020. – 28 с. [Pankov I.O., Sirazitdinov S.D., Sirazitdinov D.T., Belyakov V.G. A method for predicting thromboembolic complications in patients with multiple fractures of limb bones / Ed. by I.O. Pankov. – Kazan: Editorial and Publishing Department of KСМА, 2020. – 28 p. (in Russian)]
8. Середа А.П. Современные пероральные препараты для профилактики тромбозмболических осложнений – критический обзор доказательной базы в контексте соотношений риск/польза // Гений ортопедии. – 2019. – Т.25, №3. – С. 424-428. [Sereda A.P. *Genius of Orthopedics*. – 2019. – V. 25, N.3. – P. 424-428. (in Russian)]
9. Сиразитдинов С.Д., Панков И.О. Совершенствование методов диагностики и профилактики ранних осложнений травматической болезни при множественных переломах костей конечностей // Кафедра травматологии и ортопедии. – 2016. – №1. – С. 36-40. [Sirazitdinov S.D., Pankov I.O. *Department of Traumatology and Orthopedics*. – 2016. – N1. – P. 36-40. (in Russian)]
10. Сиразитдинов С.Д., Сиразитдинов Д.Т., Панков И.О. и др. Способ прогнозирования развития тромбозмболических осложнений у пациентов с политравмой // Патент РФ на изобретение № 2699050. Опубликовано 03.09.2019. Бюллетень № 25. [Sirazitdinov S.D., Sirazitdinov D.T., Pankov I.O. i dr. *A method for predicting the development of thromboembolic complications in patients with polytrauma* // Patent of the Russian Federation for invention No. 2699050. Published on 03.09.2019. Bulletin N.25. (in Russian)]
11. Сиразитдинов С.Д., Сиразитдинов Д.Т., Панков И.О., Миронова И.В. Способ профилактики тромбозмболических осложнений у пациентов с множественными переломами длинных трубчатых костей конечностей // Патент РФ на изобретение № 2726358. Опубликовано 13.07.2020. Бюллетень №20. [Sirazitdinov S.D., Sirazitdinov D.T., Pankov I.O., Mironova I.V. *Method of prevention of thromboembolic complications in patients with multiple fractures of long tubular bones of extremities* // RF Patent for invention N. 2726358. Published on 07.13.2020. Bulletin N20. (in Russian)]
12. Сиразитдинов С.Д., Панков И.О. Современные тренды раннего прогнозирования и профилактики тромбозмболических осложнений при тяжелых изолированных и множественных переломах длинных трубчатых костей конечностей // Сборник материалов VIII Пироговского форума травматологов-ортопедов. – Москва, 2023. – С. 282. [Sirazitdinov S.D., Pankov I.O. *Collection of materials of the VIII Pirogov Forum of traumatologists and orthopedists*. – Moscow, 2023. – P. 282. (in Russian)]
13. Смирнова В.М., Промохов Д.В. Анализ тромбозмболических осложнений в травматологической практике // Молодой ученый. – 2019. - №22 (260). – С. 250-252. URL: <https://moluch.ru/archive/260/59843> [Smirnova V.M., Promakhov D.V. *Young Scientist*. – 2019. – N22 (260). – P. 250-252. URL: <https://moluch.ru/archive/260/59843> (in Russian)]
14. Федоров В.Г., Кузин И.В., Шапранов О.Н. Частота и характер тромбозмболических осложнений у пациентов с переломами костей нижних конечностей // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – №4. URL: <https://science-education.ru/article/view?id=30000> [Fedorov V.G., Kuzin I.V., Shapranov O.N. *Modern problems of science and education*. – 2020. – №4. URL: <https://science-education.ru/article/view?id=30000> (in Russian)]
15. Jenny J.Y., Bonnin M., Mainard D. It is time to change the drug guidelines for the prevention of thromboembolic events after primary total hip or knee replacement: Where does aspirin fit in // Orthopedics Traumatology Surgery Research. – 2019. – 105 (3). – P. 503.
16. Jenny J.Y., Bulaid Y., Boisrenault P. et al Bleeding and thromboembolism risk of standard antithrombotic prophylaxis after hip or knee replacement within an enhanced recovery // Orthopedics Traumatology Surgery Research. – 2020. – №106 (8). – P. 1533-1538.
17. URL: <http://www.thrombodynamics.ru/abouttd/technology>
18. URL: <http://www.thrombodynamics.ru/abouttd/parameters>
19. URL: <http://www.hemacore.com/project>

### **Информация об авторах**

*Сиразитдинов Саяр Дамирович* – заведующий травматологическим отделением консультативной поликлиники РНПЦТ, врач травматолог-ортопед, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела ГАУЗ «РКБ МЗ РТ», ассистент кафедры травматологии и ортопедии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. E-mail: sirazitdinov@mail.ru, alotrader@yandex.ru

*Панков Игорь Олегович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела ГАУЗ «РКБ МЗ РТ». E-mail: igor.pankov.52@mail.ru

*Васильев Александр Дмитриевич* – ординатор кафедры травматологии и ортопедии второго года обучения КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по специальности врач травматолог-ортопед. E-mail: sasha133133@list.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 01.03.2024

Принята к печати 15.03.2024

## ОБЗОРЫ

УДК 616-006.04-085

3.1.6 Онкология, лучевая терапия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.1.25 EDN: PPIXLE

**ФАКТОРЫ РИСКА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ**

© Мешков Н.А., Солодкий В.А., Куликова Т.А.

*Российский научный центр рентгенодиагностики, Россия, 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86**Резюме*

**Цель.** Изучить на основе анализа публикаций зарубежных и отечественных авторов причины и вероятность развития цереброваскулярных осложнений лучевой терапии онкологических больных в долгосрочном периоде.

**Методика.** Поиск научных публикаций проведен в PubMed/MEDLINE, CrossRef, eLIBRARY/РИНЦ и CyberLeninka по ключевым словам. Было изучено 85 публикаций, отобрано по теме 42, из которых критериям включения соответствовали 12 исследований. Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы Microsoft Excel 2016. Вероятность инсульта после лучевой терапии оценивали с использованием относительного риска и 95% доверительных интервалов. Выявление взаимосвязи между переменными проводилось с применением корреляционно-регрессионного анализа, оценка значимости различий – критерия  $\chi^2$ . Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Наиболее высокий риск инсульта в зависимости от области облучения или вида рака выявлен по сравнению с необлученной группой у пациентов с лимфомой Ходжкина (54,86;  $p < 0,001$ ). Риски у пациентов с облучением в области головы в дозах 22 Гр и 50 Гр составляют 8,68 ( $p = 0,014$ ) и 7,93 ( $p < 0,001$ ) соответственно. Риски инсульта у пациентов с лимфомой Ходжкина и раком легкого соответственно в 1,7 ( $p = 0,029$ ) и 3,17 ( $p = 0,009$ ) раза выше, чем у пациентов, проходивших краниальную лучевую терапию в детском возрасте. Сравнение пациентов с краниальной лучевой терапией в разных дозах выявило, что риск инсульта у облученных в дозе 64,14 Гр в 2,25 ( $p = 0,003$ ) и в 3,51 ( $p < 0,001$ ) раза выше, чем у пациентов с дозами соответственно 22 Гр и 50 Гр.

**Заключение.** Проблема предупреждения и снижения частоты отдаленных последствий радиационного воздействия продолжает оставаться актуальной. Для её решения необходима разработка современной целенаправленной стратегии диагностики, профилактики и лечения лиц с высоким риском развития цереброваскулярных заболеваний.

*Ключевые слова:* рак, цереброваскулярные осложнения, лучевая терапия, возраст, доза облучения

## LONG-TERM RISK FACTORS FOR CEREBROVASCULAR COMPLICATIONS IN CANCER PATIENTS WHO HAVE RECEIVED RADIATION THERAPY

Meshkov N.A., Solodkiy V.A., Kulikova T.A.

*Russian Scientific Center of Roentgenradiology, 86, Profsoyuznaya St., 117997, Moscow, Russia**Abstract*

**Objective.** To analyze Russian and foreign research papers to understand the causes and estimate the probability of cerebrovascular complications of radiation therapy in cancer patients arising in the long term.

**Methods.** We searched for relevant research papers in PubMed/MEDLINE, CrossRef, eLIBRARY/Russian Science Citation Index and CyberLeninka using the following key words: cancer, cerebrovascular complications, radiation therapy, age, and radiation dosage. We reviewed 85 research articles, selected 42 research papers, 12 of which met the entry criteria, and used Microsoft Excel 2016 for statistical processing. The probability of stroke after radiation therapy was estimated using relative risk and 95% confidence intervals. We looked for correlations between variables using the correlation and regression analysis and chose the  $\chi^2$  criterion for assessing the significance of difference. The difference was considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

**Results.** Depending on the area exposed to radiation and cancer type, the highest risk of stroke in patients who received radiation compared to the non-irradiated group was found in patients with Hodgkin lymphoma (54.86;  $p < 0.001$ ). The risks in patients who underwent radiotherapy to the head receiving doses of 22 Gy and 50 Gy were 8.68 ( $p = 0.014$ ) and 7.93 ( $p < 0.001$ ), respectively. The risk of stroke in patients with Hodgkin lymphoma and lung cancer was 1.7 ( $p = 0.029$ ) and 3.17 ( $p = 0.009$ ) times higher than in patients who received cranial radiotherapy in childhood. After comparing patients who underwent cranial radiotherapy and received different doses, we found that the risk of stroke in those who received a dose of 64.14 Gy was 2.25 ( $p = 0.003$ ) and 3.51 ( $p < 0.001$ ) times higher than in those who received doses of 22 Gy and 50 Gy, respectively.

**Conclusion.** Prevention of the long-term consequences of radiation exposure and reduction of their incidence is still an issue that needs to be addressed by developing up-to-date, targeted diagnosis, prevention and treatment strategies for patients with a high risk of cerebrovascular diseases.

*Keywords:* cancer, cerebrovascular complications, radiation therapy, age, radiation dosage

## Введение

Широкое распространение современных методов противоопухолевой терапии, среди которых основным методом является лучевая терапия (ЛТ), применявшаяся более чем у 50% больных раком [14, 22], существенно повысило эффективность лечения больных с онкологической патологией. Вместе с тем в последние годы наблюдается прирост заболеваемости и смертности онкологических больных от сердечно-сосудистых осложнений, вызванных побочными эффектами противоопухолевого лечения [1, 42], и инсультов, частота которых возрастает с увеличением времени выживания и долгосрочной выживаемости пациентов после лучевой терапии [20, 27, 29, 33]. Одной из причин снижения продолжительности жизни после противоопухолевого лечения вследствие возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или отдаленных сердечно-сосудистых осложнений является ускорение развития атеросклеротических процессов после лучевой терапии и кардиотоксичность некоторых видов химиотерапии [11, 18, 31, 37].

В 76,3% случаев смертность от ССЗ вызвана болезнями сердца, риск смертности по этой причине среди выживших был самым высоким у тех, кому диагноз был поставлен в возрасте  $< 35$  лет, высокий риск (3,93; 95%ДИ 3,89-3,97) сохранялся в течение первого года после постановки диагноза рака и продолжал оставаться повышенным на протяжении всего периода наблюдения по сравнению с общей популяцией. Наиболее высокая смертность от ССЗ наблюдалась среди больных раком молочной железы, простаты или мочевого пузыря [36].

Онкологическое заболевание является фактором риска развития цереброваскулярных осложнений, которые могут возникать до, во время или спустя годы после лечения [13, 19]. Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания имеют около 15% больных с онкологической патологией. Ишемический инсульт чаще развивается у молодых пациентов с активным онкологическим процессом [19]. По данным Sacho-Díaz B et al. (2018) [15] доля пациентов с коморбидным состоянием, из числа включенных в исследование, составила 71%. Среди коморбидных состояний часто встречаются артериальная гипертензия (58,9%), ишемическая болезнь сердца (36,6%) и хроническая сердечная недостаточность (24,1%) [5].

Острые нарушения мозгового кровообращения и, в частности, ишемический инсульт (далее – ИИ или инсульт) являются заболеваниями с гетерогенными и многочисленными факторами риска, что существенно затрудняет выявление причин так называемого криптогенного инсульта (КИ) и, соответственно, выбор оптимальной антитромботической терапии в качестве вторичной профилактики. Обращает на себя внимание тот факт, что у 10-20% пациентов с КИ при обследовании выявляют онкологическое заболевание (ОЗ), а около 50% ИИ у онкологических больных относятся к криптогенным инсультам, что значительно выше, чем у пациентов без онкологической патологии. Таким образом, причиной развития ИИ могут быть как онкологическое заболевание (ОЗ), так и методы его лечения [8].

Ведущим патогенетическим механизмом в развитии цереброваскулярных осложнений может быть прямой токсический эффект на эндотелий сосудов химио- и лучевой терапии. Отмечается, что вазотоксические эффекты химио- и лучевой терапии могут приводить к преждевременной инвалидизации и смерти среди выживших лиц с ОЗ [6]. Риск возникновения ИИ возможно связан с агрессивностью новообразований – наиболее высокий риск ИИ регистрируется среди пациентов с раком легкого, поджелудочной железы и колоректальным раком [30].

Геморрагический инсульт может возникнуть при метастатическом поражении головного мозга, коагулопатиях вследствие рака или как осложнение химиотерапии. Ишемический инсульт также может быть осложнением метастатического заболевания с местной инвазией в сосуды, протромботическими нарушениями, осложнением химиотерапии или последствием лучевой терапии головы и шеи [9].

Инсульт может быть начальным проявлением рака или следовать за диагнозом рака, при этом риск инсульта остается повышенным даже через 10 лет после постановки диагноза рака [40]. Частота развития инсульта связана с частотой возникновения рака. Чаще встречается ишемический инсульт вследствие тромбоза и кардиоэмболии. Пол, сопутствующие заболевания и тип сердечно-сосудистых заболеваний имеют прогностическое значение [15].

Этиология инсульта, как начального проявления рака, включает традиционные факторы (атеросклероз крупных артерий, окклюзия мелких сосудов, кардиоэмболия) и факторы, ассоциированные с раком – коагулопатия и опухолевая эмболия [4].

Цереброваскулярные осложнения и кардиоваскулярные заболевания, развивающиеся вследствие лучевой терапии, являются основными причинами смертности онкологических больных в отдаленном периоде. Выявлена тесная связь между развитием ССЗ у долговременно выживших после рака и радиационным воздействием [32]. Вероятность развития инсульта у пациентов в отдаленном периоде после краниальной лучевой терапии, проводившейся в детском возрасте, зависит от дозы облучения: при дозе облучения 30-49 Гр отношение рисков составляло 5,9, а при дозе 50 Гр и более – 11,0 [34].

Поздние эффекты противоопухолевой терапии такие, как ишемическая болезнь сердца, инсульт и сердечная недостаточность, хорошо изучены у пациентов в возрасте (<40 лет на момент постановки диагноза). Установлено, что частота больших коронарных событий линейно увеличивалась в течение первых пяти лет и до 30 лет после лучевой терапии – 7,4 % на 1 Грей ( $p < 0,001$ ) [35]. Гораздо меньше известно о ССЗ, развившихся в отдаленной перспективе у пациентов старше 40 лет. Важную роль играет область облучения. Так, в частности, развитие сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, выживших после рака грудной клетки в отдаленном периоде, напрямую связано с облучением грудной клетки [10, 13].

В связи с вышеизложенным проблема побочных эффектов противоопухолевого лечения, в частности лучевой терапии, приобрела в настоящее время высокую актуальность.

Цель исследования – изучить на основе анализа публикаций зарубежных и отечественных авторов причины и вероятность развития цереброваскулярных осложнений лучевой терапии онкологических больных в долгосрочном периоде.

## Методика

Проведен поиск научных публикаций в PubMed / MEDLINE, CrossRef. eLIBRARY / РИНЦ и CyberLeninka за период 2002-2023 гг. по ключевым словам: «рак», «цереброваскулярные осложнения», «лучевая терапия», «возраст», «доза облучения». Извлекаемые публикации включали автора(ов), год публикации, объектов исследования и их характеристики (количество, возраст, дозы облучения), размер выборки групп, основные результаты и оценку воздействия.

Критерии включения в обзор: дизайн исследований (поперечное, случай-контроль или когортное), в которых изучалась вероятность развития ЦВБ у получавших и не получавших лучевую терапию; доза облучения; наличие средних групповых значений (M) со стандартным отклонением (SD), стандартной ошибкой среднего (SE), значений относительного риска (OR) или достаточных данных для их расчета. Критерии исключения: небольшой размер выборки, недостаточная информация о воздействии факторов и о результатах исследования.

По названию и аннотации было отобрано 85 исследований, из которых критериям включения соответствовало 42 исследования. Систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов выполнялась в электронных таблицах Microsoft Excel 2016. Вероятность развития инсульта после лучевой терапии оценивали с использованием относительного риска (OR) и 95% доверительных интервалов (ДИ). Для выявления взаимосвязи между зависимыми и независимыми переменными использовали корреляционно-регрессионный анализ. Оценка значимости различий проводилась при помощи критерия  $\chi^2$ . Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

В анализ было включено 12 исследований, содержащих цифровые данные (материал), позволяющие оценить вероятность развития цереброваскулярных осложнений, возникающих в отдаленном периоде после лучевой терапии. В табл. 1 представлены данные из публикаций, включенных в исследование.

Таблица 1. Данные из публикаций, включенных в исследование

Источник	Всего больных	Возраст, лет	Область облучения или вид рака	Средняя доза, Гр	Частота пациентов, %	
					С ЛТ / в т.ч. с инсультом	Без ЛТ / в т.ч. с инсультом
Haynes J.C. et al., 2002 [25]	413	80	Голова (шея)	64,14	70,5 / 6,9	29,5 / 7,4
Campen C.J. et al., 2012 [16]	431	21	Голова (шея)	54	61,0 / 4,9	39,0 / 0,6
Mueller S. et al., 2013 [34]	18204	20	Голова (шея)	50	77,9 / 2,1	22,1 / 0,4
van Dijk I.W. et al., 2016 [39]	1360	18	Голова (шея)	39,2	49,4 / 4,2	50,6 / 0,7
El-Fayech C. et al., 2017 [24]	3172	18	Голова (шея)	22	69,4 / 3,2	30,6 / 0,4
De Bruin M.L. et al., 2009 [21]	2201	52	Лимфома Ходжкина	66	27,7 / 3,4	72,3 / 0,1
Hung S.K. et al., 2014 [28]	560	65	Рак легкого	64,8	20,0 / 6,3	80,0 / 1,1
Arthurs E. et al., 2016 [12]	14069	55	Голова (шея)	Н/д	77,8 / 4,4	22,2 / 4,9
Huang Y.S. et al., 2011 [26]	10172	53	Голова (шея)	Н/д	56,8 / 2,9	43,2 / 2,9
Chu C.N. et al., 2013 [17]	4615	51,2	Голова (шея)	Н/д	77,9 / 1,6	22,1 / 2,0
van den Belt-Dusebout A.W. et al., 2006 [38]	2512	38,3	Рак яичек	Н/д	44,4 / 2,4	48,7 / 1,1
Donnellan E. et al., 2017 [23]	344	63	Средостение	Н/д	50,0 / 8,1	50,0 / 8,7

Примечание: Н/д – нет данных

Как видно из таблицы, в 8-и источниках область облучения являлась голова (шея), но дозы были приведены только в семи источниках. Статистически значимые различия между частотами инсульта среди пациентов с ЛТ и без ЛТ не обнаружены ( $p > 0,05$ ).

Выявлена корреляция между возрастом и частотой инсульта среди пациентов после ЛТ и не получавших ЛТ – соответственно  $r = 0,535$  ( $p < 0,1$ ) и  $r = 0,697$  ( $p < 0,05$ ). Статистически значимой корреляции между дозой ЛТ и частотой инсульта не обнаружено ( $r = 0,513$ ;  $p > 0,05$ ).

Величину ОР инсульта рассчитывали от количества пациентов, прошедших ЛТ, с учетом области облучения или вида рака. Результаты оценки ОР представлены в табл. 2.

Таблица 2. Оценка взаимосвязи между количеством инсультов у пациентов, прошедших лучевую терапию, и у пациентов, проходивших лечение без облучения

Источник	Область облучения или вид рака	ОР (95% ДИ)	Хи-квадрат	Значение Р
Haynes J.C. et al., 2002 [25]	Голова (шея)	0,93 (0,41-2,1)	0,033	0,835
Campen C.J. et al., 2012 [16]	Голова (шея)	8,68 (1,13-67,01)	6,166	0,014
Mueller S. et al., 2013 [34]	Голова (шея)	4,95 (3,03-8,08)	50,18	<0,001
van Dijk I.W. et al., 2016 [39]	Голова (шея)	5,94 (2,28-15,47)	16,99	<0,001
El-Fayech C. et al., 2017 [24]	Голова (шея)	7,93 (2,89-21,78)	22,63	<0,001
De Bruin M.L. et al., 2009 [21]	Лимфома Ходжкина	54,86 (7,63-408,76)	51,02	<0,001
Hung S.K. et al., 2014 [28]	Рак легкого	5,54 (1,73-17,77)	11,26	0,003
Arthurs E. et al., 2016 [12]	Голова (шея)	0,89 (0,74-1,08)	1,4	0,239
Huang Y.S. et al., 2011 [26]	Голова (шея)	1,01 (0,8-1,27)	0,000	0,954
Chu C.N. et al., 2013 [17]	Голова (шея)	0,84 (0,5-1,39);	0,48	0,490
van den Belt-Dusebout A.W. et al., 2006 [38]	Рак яичек	2,14 (1,12-4,1)	5,5	0,026
Donnellan E. et al., 2017 [23]	Средостение	0,93 (0,43-1,99)	0,04	0,846

Анализ приведенных в табл. 2 данных, показывает, что при облучении головы частота статистически значимых значений ОР составила 50,0%, других локализаций – 75,0%. Наиболее высокий риск инсульта выявлен у пациентов с лимфомой Ходжкина (ОР=54,86, 95% ДИ: 7,63-



408,76;  $p < 0,001$ ) [21], на 2-м и 3-м местах по этому показателю находятся пациенты после краниальной ЛТ – соответственно  $OR = 8,68$  (1,13-67,01;  $p = 0,014$ ) [16] и  $OR = 7,93$  (2,89-21,78;  $p < 0,001$ ) [24]. Для оценки влияния дозы на частоту инсульта сравнивали количество пациентов с высокой дозой с пациентами, облученными в меньших дозах. Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3. Оценка взаимосвязи между дозой облучения и количеством инсультов у пациентов с лучевой терапией

Источник, область облучения или вид рака	Доза, Гр	Источник, область облучения или вид рака	Доза, Гр	ОР (95%ДИ)	$\chi^2$	p
Голова (шея)						
Haynes J.C. et al., 2002 [25]	64,14	El-Fayech C. et al., 2017 [24]	22,0	2,25 (1,35-3,75)	10,08	0,003
		van Dijk I.W. et al., 2016 [39]	39,2	1,7 (0,94-3,07)	3,14	0,105
		Mueller S. et al., 2013 [34]	50,0	3,51 (2,2-5,61)	31,34	<0,001
		Campen C.J. et al., 2012 [16]	54,0	1,42 (0,69-2,91)	0,92	0,372
van Dijk I.W. et al., 2016 [39]	39,2	El-Fayech C. et al., 2017 [24]	22,0	1,32 (0,85-2,07)	1,53	0,216
Mueller S. et al., 2013 [34]	50			0,64 (0,49-0,83)	11,08	<0,001
Campen C.J. et al., 2012 [16]	54			1,58 (0,86-2,9)	2,25	0,133
Лимфома Ходжкина						
De Bruin M.L. et al., 2009 [21]	66,0	El-Fayech C. et al., 2017 [24]	22,0	1,09 (0,66-1,79)	0,11	0,739
		van Dijk I.W. et al., 2016 [39]	39,2	0,82 (0,46-1,46)	0,45	0,560
		Mueller S. et al., 2013 [34]	50,0	1,7 (1,08-2,67)	5,45	0,029
		Campen C.J. et al., 2012 [16]	54,0	0,69 (0,34-1,39)	1,1	0,340
Рак легкого						
Hung S.K. et al., 2014 [28]	64,8	El-Fayech C. et al., 2017 [24]	22,0	2,03 (0,91-4,52)	3,12	0,096
		van Dijk I.W. et al., 2016 [39]	39,2	1,6 (0,68-3,76)	1,19	0,311
		Mueller S. et al., 2013 [34]	50,0	3,17 (1,46-6,88)	9,54	0,009
		Campen C.J. et al., 2012 [16]	54,0	1,28 (0,05-3,3)	0,27	0,619

Из табл. 3 видно, что у пациентов после краниальной ЛТ, риск инсульта у облученных в дозе 64,14 Гр [25] в 2,25 (1,35-3,75;  $p = 0,003$ ) и в 3,51 (2,2-5,61;  $p < 0,001$ ) раза превышал вероятность этого осложнения у пациентов, облученных в дозах соответственно 22,0 Гр [24] и 50,0 Гр [34]. При сравнении пациентов, облученных в дозах 22,0 Гр [24] и 50,0 Гр [34], оказалось, что риск инсульта у облученных в меньшей дозе [24] в 1,56 ( $p < 0,001$ ) раза превышал риск у облученных в более высокой дозе [34].

Риск инсульта у пациентов с лимфомой Ходжкина [21] и раком легкого [28], облучавшихся соответственно в дозах 66,0 и 50,0 Гр, в 1,7 (1,08-2,67;  $p = 0,029$ ) и в 3,17 (1,46-6,88;  $p = 0,009$ ) раза превышал риск этой патологии у пациентов после краниальной ЛТ [34]. Риск инсульта у пациентов с раком легкого [28] в 1,87 ( $p = 0,179$ ) раза выше, чем у пациентов с лимфомой Ходжкина [21].

При сравнении пациентов с облучением головы по возрасту установлено, что вероятность инсульта у пациентов в возрасте 18 лет [39] в 1,46 (0,97-2,2;  $p = 0,067$ ) и 2,61 (1,65-4,12;  $p < 0,001$ ) раза выше, чем у пациентов соответственно 53 [9] и 51,2 [17] лет. Влияние возраста и дозы облучения на частоту инсульта изучали с помощью корреляционно-регрессионного анализа. Результаты представлены в табл. 4.

Таблица 4. Зависимость частоты инсульта от возраста и дозы облучения

Факторы риска инсульта	Итоговые статистики		
	R	R <sup>2</sup>	P
Возраст пациентов, проходивших ЛТ	0,535	0,287	0,073
Возраст пациентов, не проходивших ЛТ	0,697	0,486	0,012
Доза облучения	0,602	0,363	0,282

Из табл. 4 видно, что влияние возраста статистически значимо у пациентов, не получавших ЛТ, и довольно близко к этому уровню у пациентов после ЛТ. Доза облучения, как фактор риска возникновения инсульта, статистически не значим. Вклад в дисперсию, объясненную этими факторами, составил соответственно 89,8 и 10,2%.

### Обсуждение результатов исследования

В качестве основного показателя связи между лучевой терапией и частотой инсульта использовался относительный риск. Оценить величину эффекта по среднегодовой частоте инсультов не представилось возможным из-за отсутствия или недостаточности таких данных в изученной литературе.

Оценка риска инсульта в отдаленном периоде базировалась в основном на данных источников, в которых исследовались последствия краниальной лучевой терапии. Обнаружена близкая к статистически значимой корреляция между возрастом и частотой инсульта у пациентов после ЛТ ( $r = 0,535$ ;  $p < 0,1$ ), у пациентов, не получавших ЛТ, эта ассоциация более высокая ( $r = 0,697$ ;  $p < 0,05$ ). Статистически значимой корреляции между дозой ЛТ и частотой инсульта не установлено ( $r = 0,513$ ;  $p > 0,05$ ). Возможно, это связано с тем, что дозы были приведены только в семи источниках, кроме того, оказывает влияние и размер выборки, разный во всех анализируемых источниках.

Статистически значимое повышение риска инсульта после ЛТ наблюдалось при некоторых видах рака и более молодом возрасте пациентов, в частности, риск инсульта у пациентов с раком головы и шеи был самым высоким у лиц моложе 40 лет [17]. У пациентов в возрасте  $> 60$  лет риск был ниже, а у пациентов до 60 лет частота инсультов после облучения обратно пропорциональна возрасту [27]. Обратная связь цереброваскулярной болезни с возрастом ( $r = -0,924$ ;  $p = 0,249$ ) обнаружена и у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС [7].

Важную роль играют такие факторы, как область облучения [13], доза и вид рака. Наиболее высокий риск инсульта в зависимости от области облучения или вида рака выявлен у пациентов с лимфомой Ходжкина (54,86;  $p < 0,001$ ) [21], риск инсульта у пациентов после краниальной ЛТ (8,68;  $p = 0,014$ ) [16] и (7,93;  $p < 0,001$ ) [24] ниже риска при лимфоме Ходжкина соответственно в 6,3 и 6,9 раза. Влияние области облучения на вероятность инсульта было выявлено и в других исследованиях [34, 23]. Оценка влияния дозы у пациентов с облучением головы показала, что риск инсульта у облученных в дозе 64,14 Гр [25] в 2,25 ( $p = 0,003$ ) и в 3,51 ( $p < 0,001$ ) раза превышал риск у пациентов, облученных в дозах соответственно 22 Гр [24] и 50 Гр [34]. При сравнении сопоставимых по возрасту пациентов с дозами 22,0 [24] и 50,0 Гр [34] повышенный риск инсульта (1,56;  $p = 0,001$ ) обнаружен у пациентов с меньшей дозой [24], что, возможно, обусловлено различием в размерах выборки (табл. 1).

Риск инсульта у пациентов с лимфомой Ходжкина [21] и раком легкого [28], облучавшихся соответственно в дозах 66,0 и 50,0 Гр, в 1,7 ( $p = 0,029$ ) и в 3,17 ( $p = 0,009$ ) раза выше риска инсульта у пациентов [34] после краниальной ЛТ. Риск инсульта у пациентов с раком легкого [28] в 1,87 раза выше, чем у пациентов с лимфомой Ходжкина [21], выявленное различие статистически не значимо ( $p = 0,179$ ).

Объяснённая влиянием двух факторных признаков (возраст и доза облучения) дисперсия достигает 66,3%, в том числе 89,8% обусловлено влиянием возраста и 10,2% – дозой облучения.

Возможно [27], что частота инсульта после противоопухолевого лечения связана не только с дозой и областью облучения, но и с интервалом лучевой терапии, а также с другими факторами, такими как артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца [41].

Повышенная частота цереброваскулярной патологии наблюдается также и при облучении в малых дозах. Риск заболеваемости цереброваскулярными болезнями (МКБ-10: I60-I69) ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на Чернобыльской АЭС и смертности по этой причине зависел от дозы

облучения, периода (времени входа в зону аварии) и длительности участия в аварийно-восстановительных работах. К группе повышенного риска по заболеваемости относятся ЛПА 1986 года, облученные в дозе  $>0,15$  Гр менее чем за 6 недель, коэффициент избыточного относительного риска у них составляет  $ERR/Гр = 0,64$  (95% ДИ: 0,38-0,93;  $p < 0,001$ ) [29]. Избыточный относительного риска (ERR) смертности ликвидаторов от цереброваскулярных заболеваний равен 1,13 (95% ДИ: 0,02-2,59;  $p = 0,05$ ) [2, 3].

## Заключение

Рост распространенности цереброваскулярных осложнений среди пациентов с онкологическими заболеваниями ведет к увеличению риска нежелательных последствий противоопухолевого лечения, влияющих на качество жизни и выживаемость в отдаленном периоде. Негативные последствия высокодозной лучевой терапии требуют повышения эффективности диагностики, методов профилактики и лечения цереброваскулярных осложнений в междурсовой период и по завершении противоопухолевого лечения. Частота развития этих последствий зависит не только от противоопухолевой терапии, но и от факторов риска цереброваскулярной патологии, возникших до онкологического заболевания. Цереброваскулярные заболевания возникают не только у онкологических пациентов после лучевой терапии в высоких дозах, но и при облучении в малых дозах у лиц, профессионально контактирующих с источниками ионизирующего излучения, и участников ликвидации последствий радиационных аварий.

Проблема предупреждения и снижения частоты отдаленных последствий радиационного воздействия продолжает оставаться актуальной. Для её решения необходима разработка на основе современных достижений целенаправленных стратегий диагностики, профилактики и лечения онкологических больных и участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской аварии с высоким риском развития цереброваскулярных заболеваний.

## Литература (references)

1. Бокерия О.Л., Жукова Л.Г. Кардиоонкология (обзор современной литературы и собственный опыт) // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2017. – Т.18, №6. – С. 195. [Bokeriya O.L., Zhukova L.G. Byulleten' NTsSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN. *Serdechno-sosudistye zabolevaniya*. Bulletin of Bakoulev Center. Cardiovascular diseases. – 2017. – V.18, NS6. – P. 195. (in Russian)]
2. Иванов В.К., Кашеев В.В., Чекин С.Ю. и др. Заболеваемость и смертность участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: оценка радиационных рисков, период наблюдения 1992-2008 гг. // Радиационная гигиена. – 2011. – Т.4, №2. – С. 40-49. [Ivanov V.K., Kashcheev V.V., Chekin S.Yu. i dr. *Radiatsionnaya gigiena*. Radiation Hygiene. – 2011. – V.4, N2. – P. 40-49. (in Russian)]
3. Иванов В.К., Максютов М.А., Чекин С.Ю. и др. Риски цереброваскулярных заболеваний среди ликвидаторов аварии на ЧАЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2005. – Т.45, №3. – С. 261-270. [Ivanov V.K., Maksoutov M.A., Chekin S.Yu. i dr. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya*. Radiation biology. Radioecology. – 2005. – V.45, N3. – P. 261-270. (in Russian)]
4. Кравченко М.А., Варакин Ю.Я., Гнедовская Е.В., Андреева О.С. Факторы риска, цереброваскулярная и кардиальная патология, выявляемые при скрининге открытой популяции // Здравоохранение Таджикистана. – 2015. – №1(324). – С. 14-20. [Kravchenko M.A., Varakin Yu.Ya., Gnedovskaya E.V., Andreeva O.S. *Zdravookhranenie Tadjikistana*. Health Care of Tajikistan. – 2015. – N1(324). – P. 14-20. (in Russian)]
5. Кушнарева Е.А., Шугинова Т.Н. Оценка сердечно-сосудистой коморбидности онкологических пациентов и анализ потенциальных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений терапии Checkpoint-ингибиторами // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т.26, №12. – С. 4697. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4697> [Kushnareva E.A., Shuginova T.N. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. Russian Journal of Cardiology. – 2021. – V.26, N12. – P. 4697. (in Russian)]
6. Меморандум ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанный под эгидой комитета по практике ESC 2016 // Российский кардиологический журнал. – 2017. – №3. – С. 105-139. [*Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. Russian Journal of Cardiology. – 2017. – N3. – P. 105-139. (in Russian)]
7. Мешков Н.А., Куликова Т.А., Вальцева Е.А. Клинико-эпидемиологическая оценка влияния факторов риска на развитие болезней системы кровообращения у ликвидаторов последствий Чернобыльской

- катастрофы // Радиация и риск (Бюллетень НРЭР). – 2016. – Т.25, №1. – С. 94-107. [Meshkov N.A., Kulikova T.A., Valtseva E.A. *Radiatsiya i risk (Byulleten' NRER)*. Radiation and Risk. – 2016. – V.25, N1. – P. 94-107. (in Russian)]
8. Рамазанов Г.Р., Ковалева Э.А., Шамалов Н.А. Онкологические заболевания как фактор риска криптогенного инсульта // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2021. – Т.10, №4. – С. 778–786. [Ramazanov G.R., Kovaleva E.A., Shamalov N.A. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'*. Russian Sklifosovsky journal of emergency medical care. – 2021. – V.10, N4. – P. 778–786. (in Russian)]
  9. Adams H.P. Jr. Cancer and Cerebrovascular Disease // *Current neurology and neuroscience reports*. – 2019. – V.19, N10. – P. 73.
  10. Adams H.P. Jr., Bendixen B.H., Kappelle L.J., Biller J., Love B.B., Gordon D.L., Marsh E.E. 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment // *Stroke*. – 1993. – V.24, N1. – P. 35-41.
  11. Albano D., Benenati M., Bruno A. et al. SIRM Working Group. Imaging side effects and complications of chemotherapy and radiation therapy: a pictorial review from head to toe // *Insights Imaging*. – 2021. – V.12, N1. – P. 76.
  12. Arthurs E., Hanna T.P., Zaza K. et al. Stroke After Radiation Therapy for Head and Neck Cancer: What Is the Risk? // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2016. – V.96, N3. – P. 589-96.
  13. Bang O.Y., Chung J.W., Lee M.J. et al. OASIS-Cancer Study Investigators. Cancer-Related Stroke: An Emerging Subtype of Ischemic Stroke with Unique Pathomechanisms // *Journal of Stroke*. – 2020. – V. 22, N1. – P. 1-10.
  14. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A. et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report from the American Heart Association // *Circulation*. – 2019. – V.139, N10. – P. e56-e528.
  15. Cacho-Díaz B., Lorenzana-Mendoza N.A., Spínola-Maróño H. et al. Comorbidities, Clinical Features, and Prognostic Implications of Cancer Patients with Cerebrovascular Disease // *Journal of stroke and cerebrovascular diseases: the official journal of National Stroke Association*. – 2018. – V.27, N2. – P. 365-371.
  16. Campen C.J., Kranick S.M., Kasner S.E. et al. Cranial irradiation increases risk of stroke in pediatric brain tumor survivors // *Stroke*. – 2012. – V.43, N11. – P. 3035-3040.
  17. Chu C.N., Chen P.C., Bai L.Y. et al. Young nasopharyngeal cancer patients with radiotherapy and chemotherapy are most prone to ischaemic risk of stroke: a national database, controlled cohort study // *Clinical otolaryngology and allied sciences*. – 2013. – V38, N1. – P. 39-47.
  18. Chu T.F., Rupnick M.A., Kerkela R. et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib // *Lancet*. – 2007. – V.370, N9604. – P. 2011-9.
  19. Dardiotis E., Aloizou A.M., Markoula S. et al. Cancer-associated stroke: Pathophysiology, detection and management (Review) // *International Journal of Oncology*. – 2019. – V.54, N3. – P. 779-796.
  20. Dauer L., Yorke E., Williamson M. et al. Radiotherapeutic implications of the updated ICRP thresholds for tissue reactions related to cataracts and circulatory diseases // *Annals of the ICRP*. – 2018. – V.47, N3-4. – P. 196-213.
  21. De Bruin M.L., Dorresteijn L.D., van't Veer M.B. et al. Increased risk of stroke and transient ischemic attack in 5-year survivors of Hodgkin lymphoma // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2009. – N101, N13. – P. 928-37.
  22. Donkor E.S. Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life // *Stroke research and treatment*. – 2018. – N2018. – P. 3238165.
  23. Donnellan E., Masri A., Johnston D.R. et al. Long-Term Outcomes of Patients with Mediastinal Radiation-Associated Severe Aortic Stenosis and Subsequent Surgical Aortic Valve Replacement: A Matched Cohort Study // *Journal of the American Heart Association*. – 2017. – V.6, N5. – P. e005396.
  24. El-Fayech C., Haddy N., Allodji R.S. et al. Cerebrovascular diseases in childhood cancer survivors: role of the radiation dose to Willis circle arteries // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2017. – V.97, N2. – P. 278-286.
  25. Haynes J.C., Machtay M., Weber R.S. et al. Relative risk of stroke in head and neck carcinoma patients treated with external cervical irradiation // *Laryngoscope*. – 2002. – V.112, N10. – P. 1883-1887.
  26. Huang Y.S., Lee C.C., Chang T.S. et al. Increased risk of stroke in young head and neck cancer patients treated with radiotherapy or chemotherapy // *Oral oncology*. – 2011. – V.47, N11. – P. 1092-1097.
  27. Huang R., Zhou Y., Hu S. et al. Radiotherapy Exposure in Cancer Patients and Subsequent Risk of Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Frontiers in neurology*. – 2019. – N10. – P. 233.
  28. Hung S.K., Lee M.S., Chiou W.Y. et al. High incidence of ischemic stroke occurrence in irradiated lung cancer patients: a population-based surgical cohort study // *PLoS one*. – 2014. – V.9, N4. – P. e94377.
  29. Kashcheev V.V., Chekin S.Y., Maksioutov M.A. et al. Radiation-epidemiological Study of Cerebrovascular Diseases in the Cohort of Russian Recovery Operation Workers of the Chernobyl Accident // *Health physics*. – 2016. – V.111, N2. – P. 192-197.

30. Kim S.G., Hong J.M., Kim H.Y. et al. Ischemic stroke in cancer patients with and without conventional mechanisms: a multicenter study in Korea // *Stroke*. – 2010. – V.41, N4. – P. 798-801.
31. Koutroumpakis E., Deswal A., Yusuf S.W. et al. Radiation-Induced Cardiovascular Disease: Mechanisms, Prevention, and Treatment // *Current oncology reports*. – 2022. – V.24, N5. – P. 543-553.
32. Liu X.C., Zhou P.K. Tissue Reactions and Mechanism in Cardiovascular Diseases Induced by Radiation // *International journal of molecular sciences*. – 2022. – V.23, N23. – P. 14786.
33. Miller K.D., Nogueira L., Mariotto A.B. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019 // *CA: a cancer journal for clinicians*. – 2019. – V.69, N5. – P. 363-385.
34. Mueller S., Fullerton H.J., Stratton K. et al. Radiation, atherosclerotic risk factors, and stroke risk in survivors of pediatric cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2013. – V.86, N4. – P. 649-655.
35. Nottage K.A., Ness K.K., Li C. et al. Metabolic syndrome and cardiovascular risk among long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia – from the St. Jude lifetime cohort // *British Journal of Haematology*. – 2014. – V.165, N3. – P. 364-374.
36. Sturgeon K.M., Deng L., Bluethmann S.M. et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients // *European heart journal*. – 2019. – V.40, N48. – P. 3889-3897.
37. Nag T., Taub C., Khan M.H., Aronow W.S. Подходы к лечению сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с онкологическими заболеваниями и с тромбоцитопенией // *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. – 2018. – Т.6, №19. – С. 4-16. [*Mezhdunarodnyi zhurnal serdtsa i sosudistykh zabolevanii*. *International Heart and Vascular Disease Journal*. – 2018. – V.6, N19. – P. 4-16. (in Russian)]
38. Van den Belt-Dusebout A.W., Nuver J., de Wit R. et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2006. – V.24, N3. – P. 467-475.
39. Van Dijk I.W., van der Pal H.J., van Os R.M. et al. Risk of Symptomatic Stroke After Radiation Therapy for Childhood Cancer: A Long-Term Follow-Up Cohort Analysis // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2016. – V.96, N3. – P. 597-605.
40. Woock M., Martinez-Majander N., Seiffge D.J. et al. Cancer and stroke: commonly encountered by clinicians, but little evidence to guide clinical approach // *Therapeutic advances in neurological disorders*. – 2022. – N15. – P. 17562864221106362.
41. Wu Y.T., Chen C.Y., Lai W.T. et al. Increasing risks of ischemic stroke in oral cancer patients treated with radiotherapy or chemotherapy: a nationwide cohort study // *Int J Neurosci*. – 2015. – V.125, N11. – P. 808-816.
42. Yeh E.T., Bickford C.L. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – V.53, N24. – P. 2231-2247.

### Информация об авторах

*Мешков Николай Алексеевич* – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАЕН, член Российской научной комиссии по радиологической защите при РАН, Заслуженный врач Российской Федерации, главный научный сотрудник ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России. E-mail: professor12@yandex.ru

*Солодкий Владимир Алексеевич* – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Заслуженный врач Российской Федерации, директор ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России. E-mail: mailbox@mcrr.rssi.ru

*Куликова Татьяна Анатольевна* – кандидат медицинских наук, заведующая отделением «Российского научного центра рентгенорадиологии» Минздрава России. E-mail: tkulikova61@gmail.com

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 24.01.2024

Принята к печати 15.03.2024

УДК 577.153:616.37-002

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2024.1.26 EDN: QEKHBU

**РОЛЬ ПРОЦЕССОВ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И СОСТОЯНИЯ АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА**

© Акулёнок Е.В., Иванишкина Е.В., Нанкевич И.Н., Аббасов Р.Р.

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

**Цель.** Анализ современных литературных данных относительно функционального состояния систем свободнорадикального перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты в аспекте конечного звена патогенеза хронического панкреатита вне зависимости от этиологического варианта с учетом эффективности и контроля антиоксидантной терапии.

**Методика.** Обзор основан на анализе литературных источников научных электронных библиотек «PubMed», «Scopus», «eLibrary». Отобранные публикации соответствуют тематике и представляют собой данные значимых отечественных и зарубежных исследований последнего десятилетия.

**Результаты.** Проведенный анализ научных работ выявил тенденцию увеличения интереса исследователей к проблеме процессов свободнорадикального перекисного окисления липидов и действия антиоксидантов в системе антиокислительной защиты в патогенезе хронического панкреатита с обоснованием применения антиоксидантных препаратов в комплексной терапии различных форм заболевания. Проведена оценка лабораторных показателей метаболических нарушений вследствие оксидативного стресса, течения оксидативного эндотоксикоза с особенностями структурных изменений железистого и сосудистого компонентов поджелудочной железы.

**Заключение.** Свободнорадикальное перекисное окисление липидов, протекающее в условиях снижения антиоксидантной защиты организма, участвует в патогенезе хронического панкреатита за счет развития синдрома пероксидации, повреждения липидов мембран панкреатитов при снижении уровня антиоксидантных тиолов, каротиноидов и ликопина, фолатов и витамина В<sub>12</sub>, что ведет к формированию панкреатической недостаточности. Назначение антиоксидантов перспективно, однако, рутинное их применение в составе комплексной терапии требует расширения доказательной базы многоцентровых исследований.

*Ключевые слова:* хронический панкреатит, свободнорадикальное перекисное окисление липидов, система глутатиона, оксидативный стресс, свободные радикалы, дисметаболические нарушения

**PECULIARITIES OF PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT STATUS IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC PANCREATITIS**

Akulyonok E.V., Ivanishkina E.V., Nankevich I.N., Abbasov R.R.

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

**Objective.** To analyse modern literature data of scientific researches concerning the functional state of lipid peroxidation system – antioxidant protection structure and function of cell membranes in the aspect of chronic pancreatitis without dependence on the etiological variant considering the efficacy of antioxidant therapy.

**Methods.** The review is based on the analysis of literature sources of scientific electronic libraries "PubMed", "Scopus", "eLibrary". Sampled publications are relevant to the topic and represent the data of significant Russian and foreign research of the last decade.

**Results.** The conducted research revealed a tendency of increasing researcher interest in the problem of mechanisms and processes of lipid peroxidation and antioxidant action in the antioxidant protection system in the pathogenesis of chronic pancreatitis with the validity of the use of antioxidant medications in the complex therapy of various forms of the disease. Laboratory indicators of metabolic disorders due to oxidative stress, mechanism of oxidative endotoxicosis with peculiarities of prevention of structural changes in glandular and vascular components of the pancreas were assessed.

**Conclusions.** Lipid peroxidation, occurring under conditions of decreased antioxidant defense of the organism, is involved in the pathogenesis of chronic pancreatitis due to the development of peroxidation syndrome, damage to lipids of pancreatic membranes with decreased levels of antioxidant thiols, carotenoids and lycopene, folate and vitamin B12, leading to the formation of pancreatic insufficiency. The prescription of antioxidants is promising; however, their routine application as a part of complex therapy requires expansion of the evidence base of multicenter studies.

**Keywords:** chronic pancreatitis, lipid peroxidation, glutathione system, oxidative stress, free radicals, dysmetabolic disorders

## Введение

За последнее десятилетие распространенность хронического панкреатита (ХП) – полиэтиологического прогрессирующего заболевания с гибелью, атрофией паренхиматозных клеток и фиброзом стромы, увеличилась в 3,17 раз и составляет 27,4-50 случаев на 100 тысяч населения с тенденцией к «омоложению» – снижению среднего возраста заболеваемости с 50 до 39 лет с 4-х кратным увеличением среди подростков и к возрастанию случаев нетрудоспособности до 40% [1, 3, 6]. Патогенез заболевания в аспекте взаимодействия систем свободнорадикального (СР) перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) остается неясным, несмотря на многолетнюю историю изучения с 1982 года (Rose P. и соавт.) и многочисленные работы, посвященные данной теме [9].

Интенсификация процессов свободнорадикального перекисного окисления липидов в концепции метаболических нарушений вне зависимости от этиологического варианта ХП, основана на дисбалансе продукции свободных радикалов (СР), вторичных продуктов окисления – кетодиенов, сопряженных триенов и конечных продуктов в виде малонового диальдегида и Шиффовых оснований, наряду с депрессией системы, нивелирующей активность ПОЛ, – клеточной защиты – глутатиона и ферментативного звена [2, 7]. Активация нейтрофильной и макрофагальной инфильтрации очага повреждения поджелудочной железы коррелирует с продукцией активных форм кислорода (АФК), избыток которых приводит к формированию оксидативного эндотоксикоза, нарушению биоэнергетических процессов на уровне аэробного и анаэробного механизмов генерации макроэргических субстратов в виде АТФ [2, 8]. Некоторые исследователи отметили зависимость выраженности дисбаланса системы ПОЛ – АОЗ от возраста больных (Н.М. Железнякова и соавт. (2014), тяжести, длительности и осложнений ХП, распространенности хронического воспаления в паренхиме поджелудочной железы (ПЖ) и общей патологии системы пищеварения в условиях развития канцерогенеза [1, 16]. Противоречивость данных об истощении глутатиона и ферментов его метаболизма в условиях интенсификации ПОЛ и целесообразности назначения антиоксидантных препаратов, а также сочетание процессов хронического воспаления с развитием рака ПЖ выступают основой более подробного изучения состояния систем ПОЛ – АОЗ как отечественными, так и зарубежными исследователями при патологии поджелудочной железы [21, 23].

Цель обзора – проведение анализа результатов научных исследований, посвященных изучению и выявлению особенностей уровня активности ПОЛ, состояния АОЗ организма, целесообразности назначения антиоксидантной терапии вне зависимости от этиологического варианта хронического панкреатита.

## Методика

Представленный нами литературный обзор выполнен с использованием поиска актуальных современных российских и зарубежных публикаций на базе крупнейших научных электронных библиотек «PubMed», «Scopus», «eLibrary». Проведено изучение работ, отражающих процессы метаболических изменений, дисбаланс антирадикальной защиты и оксидативного стресса, лежащих в основе патогенеза хронического панкреатита различной этиологии.

## Особенности оксидативного стресса в патогенезе хронического панкреатита

Активация ПОЛ на поверхности клеточных мембран в условиях воспаления под действием алиментарных, лекарственных, токсических факторов индуцирует повышенный синтез и накопление в сосудистой стенке окисленных продуктов холестерина, модифицированных молекул

липопротеидов низкой плотности, неэстерифицированных жирных кислот, стимулирующих образование эндотелиальных пероксисом и ингибирование ферментативного компонента АОЗ, что обуславливает нарастание синдрома эндотоксемии, гипоксических и ишемических влияний на паренхиму ПЖ [11]. Ранняя стадия окисления в системе ПОЛ характеризуется накоплением диеновых конъюгатов (ДК) – первичных продуктов ПОЛ и малонового диальдегида (МДА) – маркера степени эндогенной интоксикации и степени активности ПОЛ, конечных продуктов – плотных Шиффовых оснований, ведущих к сосудистому стазу [10]. Так, в исследовании Н.Н. Гончаровой и соавт. (2019), увеличение уровня МДА до 254,5% и ДК до 203,8% было отмечено как при ХП с явлениями желтухи, так и без, по сравнению с условно здоровой группой, однако, существенное повышение SH-групп до 187,3% было достоверно в группе с безжелтушной формой ХП. М.Я. Ходос и соавт. (2017) обращают внимание на ключевую роль МДА в контроле клеточного деления из-за его высокого цитотоксического и ингибирующего действия на защитные ферменты в качестве опухолевого промотора, коканцерогена.

Н. Worning (1989) и М.А. Wallig (1998) рассматривают патогенетическую теорию ХП, основанную на дискоординации реакций между монооксигеназами смешанного типа цитохрома Р-450 и ферментами конъюгации, ведущих к необратимому расходу глутатиона в ацинарной клетке ПЖ и ксенобиотическому стрессу.

Метаболический ацидоз, вызванный микроциркуляторными нарушениями, активирует мембранные фосфолипазы, гидролиз части фосфолипидов, повышение проницаемости мембран митохондрий с утратой способности окислительного фосфорилирования при усилении апоптотической клеточной активности и повреждении целостности панкреатитов [19]. Снижение избирательности разрушенных мембран панкреатитов, при этом, определяет существование мальабсорбции, феномена «уклонения ферментов в кровь», синдрома цитолиза, явлений деструкции и нарастание интерстициального отека [11, 17]. В работе Н.И. Мериновой и соавт. (2012), изучение органического матрикса панкреатических камней выявило модификацию альбумина и других белков в панкреатическом и желудочном соке при добавлении конечных продуктов ПОЛ, что с высокой степенью вероятности свидетельствует об иницирующей роли ПОЛ в спонтанной модификации панкреатических белков с образованием нерастворимых протеиново-кальциевых ассоциаторов. В панкреатическом соке у больных ХП по сравнению с контрольной группой отмечен достоверный подъем уровня гидроперекисей липидов и конъюгированных диенов, снижение уровня цис-транс-изомеров и достоверная разница в показателях изомерного соотношения, установленная S.A. Santini et al. (2003).

Поддержание длительного воспалительного процесса в ПЖ после купирования обострения свидетельствует о недостаточности физиологического резерва АОЗ для предотвращения структурных изменений ПЖ – панкреофиброза и внеклеточного ремоделирования матрикса ПЖ при участии панкреатических звездчатых клеток (ПЗК) и фиброза мелких сосудов с повышением в них уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что подтверждают собственные данные И.А. Радионова, Р.А. Мухамадиярова (2009) в ходе экспериментального моделирования ХП. цАМФ, в свою очередь, активизирует транспорт ионов Са в клетку, а избыточное насыщение кальцием и чрезмерное накопление его в митохондриях ведет к разобщению процессов окисления и фосфорилирования и далее к фазе значительного снижения доставки крови к клеткам с нарастающими процессами дистрофии. Оксидативный стресс выступает в роли своеобразного преактиватора ПЗК, которые в дальнейшем в ответ на интрапанкреатическое повышение концентрации провоспалительных цитокинов и ростовых факторов, увеличивают продукцию коллагена, фибронектина, пролиферацию компонентов экстрацеллюлярного матрикса, тем самым, обуславливая прогрессирование фиброобразования ПЖ.

### **Роль антиоксидантных систем в патогенезе хронического панкреатита**

Существующие в противовес свободнорадикальным процессам ПОЛ многочисленные антиоксидантные системы, направленные на сохранение и поддержание гомеостаза, определяются ферментативной составляющей – глутатионпероксидазой, глутатионтрансферазой, глутатионредуктазой, супероксиддисмутазой (СОД), каталазой, и неферментативной – соединениями низкомолекулярной и белковой природы: жирорастворимыми, низкомолекулярными водорастворимыми и белковыми антиоксидантами, серосодержащими аминокислотами. Ключевую роль в защите клеток от АФК играет низкомолекулярный водорастворимый трипептид – глутатион – главный антиоксидант в гиалоплазме, кариоплазме и матриксе митохондрий. Согласно данным М.В. Моргулис (2015), при апоптозе панкреатитов и нарушении сосудистой проницаемости, глутатион резко высвобождается из клеток с участием белка множественной лекарственной резистентности плазматической мембраны, концентрация которого пропорциональна интенсивности болевого синдрома и уровню МДА.



Результаты наблюдения, опубликованные M. Verlaan et al. (2006) были следующими: уровень антиоксидантных тиолов – цистеина, цистинеилглицина, глутатиона, ферментативная антиоксидантная способность были достоверно снижены в группе наблюдаемых с ХП, что взаимосвязано с подъемом концентрации окисленных белковых карбониллов и степенью повреждения липидов клеточных мембран (TBARS). Аналогичные результаты получены M.H. Schoenberg et al. (1995) световой микроскопией резецированной ткани экспериментальных моделей ХП – отмечено истощение системы восстановленного глутатиона вследствие окислительного стресса. Динамическое наблюдение 125 больных ХП в работе V.N. Girish et al. (2011) с использованием метода пламенной атомно-абсорбционной спектроскопии отразило снижение АОЗ плазмы как среди лиц с диабетом, так и без диабета, цинковый гомеостаз, при этом, достоверно коррелировал с активностью СОД ( $p < 0,001$ ). Продолженное исследование V.N. Girish et al. (2022) подтвердило гипотезу о сниженных показателях фолатов и витамина В<sub>12</sub>, ассоциированных с увеличением риска развития панкреатической недостаточности в 3,4 раза на фоне дефицита системы глутатиона.

При хроническом панкреатите отмечен дефицит антиоксидантов: витамина А, витамина Е, витамина С, каротиноидов (β-каротина), ликопина; при наличии СД и у больных со стеатореей усугубляется недостаточность данных антиоксидантов в плазме крови. В единичных исследованиях у больных с ХП при наличии внешнесекреторной недостаточности установлено снижение активности селена плазмы, селеносодержащей глутатионпероксидазы в эритроцитах, СОД и концентрации восстановленного глутатиона в ткани ПЖ на фоне повышения уровня внутритканевого МДА, каталазы, церулоплазмина, что демонстрирует активацию процессов ПОЛ с недостаточностью АОЗ [11, 15].

### **Эффективность антиоксидантных препаратов в патогенетической терапии ХП**

Исследования эффективности комбинированных антиоксидантов в комплексной терапии ХП основаны на имеющихся данных связи заболевания с окислительным стрессом при снижении АОЗ и указывают на неоднозначность их назначения наравне с перспективностью применения препаратов данной группы в ведении больных с болевой формой ХП. Отмечено более быстрое купирование болевого синдрома среди пациентов, принимающих селен, β-каротин, витамин С, витамин Е и метионин с момента обострения ХП. Метаанализ D. Zhou et al. (2015), посвященный оценке терапевтического действия антиоксидантов на выраженность боли при ХП, подтвердил возможность приема данной группы лекарственных средств в мультидисциплинарном подходе с назначением комбинированных форм антиоксидантов. Использование аллопуринола в лечении болевой формы ХП обосновано ингибированием ксантиноксидазы, элиминацией АФК из плазмы крови и торможением процессов липопероксидации. Изученные И.А. Радионовым, Р.А. Мухамадияровым (2009) эффекты перфторана в терапии экспериментального ХП, вызвали снижение выраженности окислительных процессов, однако его результативность была значительно ниже, чем при назначении липосомальной формы антиоксидантов-цитопротекторов – эмоксипина и фридокса. Позитивным моментом в направленности изменений, определяемых применением липосомальной формы перфторана, является значительное уменьшение количества МДА с параллельным увеличением пула ДК и суммарной антиокислительной активности сыворотки крови, что в данном случае может быть связано с улучшением окислительной активности тканей под воздействием перфторана. Действие эмоксипина с включением в его молекулу янтарной кислоты заключается в антиоксидантном и мембранопротекторном эффектах, модулировании синтеза простагландинов, повышении содержания полярных фракций липидов, снижении соотношения холестерин/фосфолипиды и активации энергосинтезирующих функций митохондрий [5].

Изучение прооксидантного статуса на фоне применения данной комбинированной антиоксидантной терапии, а также влияние низкоинтенсивной лазерной терапии в результатах исследований N.M. Burduli, S.K. Gutnova (2009) отразили регресс маркеров ПОЛ, увеличение концентрации ферментативной антиоксидантной системы, нормализацию уровня Шиффовых оснований у лиц с рецидивирующими формами ХП. Оценивая влияние назначаемого лечения на показатели липопероксидации, следует учитывать, что некоторые препараты базисной терапии ХП способны оказывать как антиоксидантный, так и прооксидантный эффект, к которым, в частности, относятся блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина, способные подавлять генерацию АФК в нейтрофилах у больных [12].

### **Заключение**

Проведенный анализ литературы свидетельствует об активации процессов свободнорадикального перекисного окисления липидов и изменениях системы антирадикальной защиты в условиях

развития ХП, протекающих на фоне значительного напряжения адаптационных и защитно-приспособительных механизмов, направленных на обеспечение гомеостатической функции организма. Подводя итоги, отметим дисбаланс в равновесии ПОЛ – АОЗ и достоверное угнетение антиоксидантной системы на фоне выраженного воспаления паренхимы ПЖ, формирующие развитие мембранной патологии, влияющие на скорость прогрессирования патологического процесса и развитие возможных осложнений. Антиоксиданты являются достаточно перспективной группой лекарственных средств в ведении больных ХП, особенно с болевой формой, однако, в связи с недостаточно изученным состоянием антиоксидантного статуса пациентов с ХП, обоснованность их рутинного применения не доказана и требует проведения дальнейших многоцентровых исследований.

## Литература (references)

1. Гончарова Н.Н., Колесник В.П., Сомкина Е.А. и др. Состояние оксидантно-антиоксидантного гомеостаза у больных хроническим панкреатитом и раком поджелудочной железы // Научный прогресс в странах Европы – новые концепции и современные решения: Материалы 7-ой Международной научной конференции. Штутгарт, Германия, 31 мая 2019 г. – Штутгарт, 2019 г. – С. 354-361. [Goncharova N.N., Kolesnik V.P., Somkina E.A. i dr. *Nauchnyj progress v stranah Evropy – novye koncepcii i sovremennye resheniya: Materialy 7-oy Mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii*. Science progress in European countries – new concepts and modern solutions: Materials of the 7<sup>th</sup> international scientific conference. – Stuttgart, 2019. – P. 354-361. (in Russian)]
2. Железнякова Н.М., Зеленая И.И., Гопций Е.В., Степанова Е.В. Динамика показателей процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантный потенциал у пациентов с коморбидностью ХОБЛ и хронического панкреатита в рамках геронтогенеза // Геронтология. – 2014. – Т.2, №1. – С. 48-55. [Zheleznyakova N.M., Zelenaya I.I., Gopcij E.V., Stepanova E.V. *Gerontologiya*. Gerontology. – 2014. – V.2, N1. – P. 48-55. (in Russian)]
3. Иванишкина Е.В., Карук М.В., Баненис М.Г. и др. Оценка клинико-лабораторных данных и результатов электрокардиографического исследования у больных хроническим панкреатитом в Смоленской области // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.19, №1. – С. 116-123. [Ivanishkina E.V., Karuk M.V., Banenis M.G. i dr. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of Smolensk State Medical Academy. – 2020. – V.19, N1. – P. 116-123. (in Russian)]
4. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. и др. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т.16, №4. – С. 16-29. [Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Kolesnikov S.I. i dr. *Byulleten' sibirskoj mediciny*. Bulletin of Siberian Medicine. – 2017. – V.16, N4. – P. 16-29. (in Russian)]
5. Крюкова Н.О., Новиков В.Е. Эффективность мексидола и диосмина при стрессе у животных // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2012. – Т.11, №2. – С. 27-30. [Kryukova N.O., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of Smolensk State Medical Academy. – 2012. – V.11, N2. – P. 27-30. (in Russian)]
6. Меринова Н.И., Козлова Н.М., Колесниченко Н.С. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система в патогенезе хронического панкреатита // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т.110, №3. – С. 17-20. [Merinova N.I., Kozlova N.M., Kolesnichenko N.S. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. Siberian Medical Journal. – 2012. – V.110, N3. – P. 17-20. (in Russian)]
7. Меринова Н.И., Козлова Н.М., Колесниченко Л.С. и др. Показатели перекисного окисления липидов и глутатионовой антиоксидантной защиты у больных с обострением хронического панкреатита // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т.9, №2. – С. 259-262. [Merinova N.I., Kozlova N.M., Kolesnichenko L.S. i dr. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal*. Saratov Journal of Medical Scientific Research. – 2013. – V.9, N2. – P. 259-262. (in Russian)]
8. Моргулис М.В. Особенности окислительно-антиоксидантного статуса при различных этиологических вариантах хронического панкреатита // Современная гастроэнтерология. – 2015. – Т.23, №3. – С. 31-34. [Morgulis M.V. *Sovremennaya gastroenterologiya*. Advanced Gastroenterology. – 2015. – V.23, N3. – P. 31-34. (in Russian)]
9. Радионов И.А., Мухамадияров Р.А. Коррекция окислительного стресса липосомальной формой антиоксидантов и перфторана при экспериментальном хроническом панкреатите // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Т.90, №1. – С. 48-52. [Radionov I.A., Muhamadiyarov R.A. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. Kazan Medical Journal. – 2009. – V.90, N1. – P. 48-52. (in Russian)]
10. Ходос М.Я., Казаков Я.Е., Видревич М.Б., Брайнина Х.З. Окислительный стресс и его роль в патогенезе // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2017. – Т.14, №4. – С. 381-398. [Hodos M.YA., Kazakov YA.E., Vidrevich M.B., Brajnina H.Z. *Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki*. Bulletin of the Ural medical academic science. – 2017. – V.14, N4. – P. 381-398. (in Russian)]

11. Burduli N.M., Gutnova S.K. Effect of various low-intensity laser methods of treatment on an aggregation properties of erythrocytes in chronic pancreatitis // *Experimental and Clinical Gastroenterology*. – 2009. – N7. – P. 9-13.
12. Burduli N.M., Gutnova S.K. Parameters of lipid peroxidation and antioxidative protection in patients with chronic pancreatitis treated by low-intensity laser therapy // *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury*. – 2009. – V.24, N1. – P. 9-17.
13. Girish B.N., Rajesh G., Vaidyanathan K. Deficiency of folate and vitamin B12 increases oxidative stress in chronic pancreatitis patients // *Indian Journal of Gastroenterology*. – 2022. – V.41, N1. – P. 77-83.
14. Girish B.N., Rajesh G., Vaidyanathan K., Balakrishnan V. Assessment of oxidative status in chronic pancreatitis and its relation with zinc status // *Indian Journal of Gastroenterology*. – 2011. – V.30, N2. – P. 84-88.
15. Grigorieva I.N., Romanova T.I., Ragino Iu.I. Lipid peroxidation in patients with acute and chronic pancreatitis // *Experimental and Clinical Gastroenterology*. – 2011. – N7. – P. 24-27.
16. Kodydkova J., Vavrova L., Stankova B. et al. Antioxidant status and oxidative stress markers in pancreatic cancer and chronic pancreatitis // *Pancreas*. – 2013. – V.42, N4. – P. 614-621.
17. Podborska M., Sevcikova A., Trna J. et al. Increased markers of oxidative stress in plasma of patients with chronic pancreatitis // *Neuro Endocrinology Letters*. – 2009. – V.30, N1. – P. 116-120.
18. Santini S.A., Spada C., Bononi F. et al. Liver, pancreas and biliary tract enhanced lipoperoxidation products in pure pancreatic juice: evidence for organ-specific oxidative stress in chronic pancreatitis // *Digestive and Liver Disease*. – 2003. – N35. – P. 888-892.
19. Schoenberg M.H., Birk D., Beger H.D. Oxidative stress in acute and chronic pancreatitis // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 1995. – V.62, N6. – P. 1306-1314.
20. Schoenberg M.H., Büchler M., Pietrzyk C. et al. Lipid peroxidation and glutathione metabolism in chronic pancreatitis // *Pancreas*. – 1995. – V.10, N1. – P. 36-43.
21. Singh N., Bhardwaj P., Pandey R.M., Saraya A. Oxidative stress and antioxidant capacity in patients with chronic pancreatitis with and without diabetes mellitus // *Indian Journal of Gastroenterology*. – 2012. – V.31, N5. – P. 226-231.
22. Verlaan M., Roelofs H.M., Van-Schaik A. et al. Assessment of oxidative stress in chronic pancreatitis patients // *World Journal of Gastroenterology*. – 2006. – V.35, N12. – P. 5705-5710.
23. Wallig M.A. Xenobiotic metabolism, oxidant stress and chronic pancreatitis. Focus on glutathione // *Digestion*. – 1998. – V.59, N4. – P. 13-24.
24. Worning H. Etiologic aspects of chronic pancreatitis. Review of current theories and experimental evidence // *International Journal of Pancreatology*. – 1989. – N5. – P. 1-9.
25. Zhou D., Wang W., Cheng X. et al. Antioxidant therapy for patients with chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis // *Clinical Nutrition*. – 2015. – V.34, N4. – P. 627-634.

### Информация об авторах

*Акулёнок Екатерина Викторовна* – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sokaterakul@gmail.com

*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

*Нанкевич Игорь Николаевич* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: proctor12@yandex.ru

*Аббасов Рамал Раминович* – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: 16676894@mail.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 24.01.2024

Принята к печати 15.03.2024

УДК 616.126-002-08

3.1.20 Кардиология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.1.27 EDN: MJXVJR

**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОВРЕМЕННОГО ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА**© Данилов А.И.<sup>1</sup>, Скотников А.С.<sup>2</sup>, Мельник М.В.<sup>2</sup>, Сливкин М.Д.<sup>1</sup><sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28<sup>2</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2*Резюме***Цель.** Осветить современные тенденции эпидемиологии инфекционного эндокардита.**Методика.** На основании проведенных исследований, представлены наиболее значимые эпидемиологические аспекты инфекционного эндокардита.**Результаты.** Заболеваемость ИЭ варьирует от 46,3 до 150 человек на 1 млн жителей в год, увеличиваясь с возрастом (у лиц старше 50 лет – 150 случаев, а у лиц старше 80 лет – 220 случаев на 1 млн человек). В последние десятилетия растет доля первичного ИЭ. Среди заболеваний сердца, предрасполагающих к развитию вторичного ИЭ, наблюдается увеличение роли протезов клапанов сердца и дегенеративных пороков сердца у пожилых людей. Согласно данным отечественной статистики в 2010-2020 гг. госпитальная летальность от ИЭ составила 23,1%, в г. Москва – 34,7%).**Заключение.** Рост заболеваемости ИЭ обусловлен увеличением числа кардиохирургических вмешательств и других инвазивных медицинских процедур (установка сосудистых катетеров и выполнение лечебных/диагностических манипуляций). Кроме того, в ряде стран сохраняется высокая доля ИЭ, связанного с внутривенным употреблением наркотических средств.**Ключевые слова:** инфекционный эндокардит, эпидемиология, факторы риска, клапанный аппарат сердца

## EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF MODERN INFECTIVE ENDOCARDITIS

Danilov A.I.<sup>1</sup>, Skotnikov A.S.<sup>2</sup>, Melnik M.V.<sup>2</sup>, Slivkin M.D.<sup>1</sup><sup>1</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8-2, Trubetskaya St., Moscow, Russian Federation, 119991*Abstract***Objective.** To highlight the current trends in the epidemiology of infective endocarditis (IE).**Methods.** Based on the conducted studies, the most significant epidemiological aspects of infectious endocarditis are presented.**Results.** The incidence of IE varies from 46.3 to 150 people per 1 million inhabitants per year, increasing with age (in people over 50 years old – 150 cases, and in people over 80 years old – 220 cases per 1 million people). The share of primary IE has been growing in recent decades. Among the heart diseases predisposing to the development of secondary IE, there is an increase in the role of prosthetic heart valves and degenerative heart defects in the elderly. According to national statistics in 2010-2020, the hospital mortality rate from IE was 23.1%, in Moscow – 34.7%).**Conclusions.** The increase in the incidence of IE is due to an increase in the number of cardiac surgical interventions and other invasive medical procedures (installation of vascular catheters and performing therapeutic/diagnostic manipulations). In addition, a high proportion of IE associated with intravenous drug use remains in a number of countries.**Keywords:** infective endocarditis, epidemiology, risk factors, valvular heart apparatus

## Введение

Первые упоминания о воспалительных изменениях эндокарда встречаются в медицинской литературе XVI века в учениях Jean Francois Fernel и Lazare Riviere. В 1885 г. W. Osier впервые систематизировал имеющиеся данные, выделил бактериальную инфекцию как первопричину заболевания, предшествующую патологию клапанного аппарата сердца как предрасполагающий фактор, а деструкцию клапанов с развитием регургитации и системные эмболии как потенциально фатальные осложнения болезни [9].

В последние десятилетия отмечается увеличение регистрируемых случаев инфекционного эндокардита (ИЭ) во многих странах. Одной из причин данной ситуации является увеличение кардиохирургических вмешательств и проведение других инвазивных медицинских процедур (установка сосудистых катетеров и выполнение лечебных/диагностических манипуляций) [2, 12].

Несмотря на успехи, достигнутые при ведении пациентов с ИЭ, внутригоспитальная летальность остается достаточно высокой, составляя более 20%. Столь высокие цифры во многом обусловлены развитием потенциальных осложнений, среди которых наиболее частыми являются развитие и прогрессирование сердечной недостаточности, тромбэмболические проявления, а также развитие инфекционных аневризм в области церебральных сосудов [1].

## Структура факторов риска и демографические показатели

Согласно данным современных исследований, частота регистрации ИЭ различна, что может быть объяснено демографическими особенностями изучаемых популяций, терапевтическим или хирургическим профилем исследования, географической спецификой, распространением в изучаемых группах факторов риска развития ИЭ.

В отечественных рекомендациях от 2021 г. приводятся данные, что заболеваемость ИЭ варьирует от 46,3 до 150 человек на 1 млн жителей в год, увеличиваясь с возрастом (у лиц старше 50 лет – 150 случаев, а у лиц старше 80 лет – 220 случаев на 1 млн человек). Соотношение мужчин и женщин составляет 2:1 [3].

ИЭ может возникнуть в любом возрасте, в том числе у детей. Вместе с тем, в большинстве исследований отмечена тенденция постепенного увеличения количества пожилых пациентов с большей предрасположенностью лиц мужского пола.

Наиболее общей тенденцией в демографии последних десятилетий, является старение населения и увеличение доли лиц пожилого возраста, для которых сопутствующие заболевания становятся причиной снижения резистентности организма к инфекциям, а расширение спектра проводимых инвазивных диагностических и лечебных манипуляций повышает риск развития бактериемии и ИЭ. В таких случаях своевременное установление диагноза затруднено часто атипичным течением заболевания, а эффективная антибактериальная терапия – исходно сниженными функциями почек и печени [4, 6].

Идентифицированные факторы риска включены в современную систему диагностических критериев ИЭ (наличие патологии внутрисердечных структур, имплантация синтетических материалов при кардиохирургических вмешательствах, в том числе, искусственных клапанов сердца, инъекционная наркомания) и имеют практическую ценность в качестве возможных маркеров заболевания.

Ревматизм как первопричину клапанной патологии в середине XX века диагностировали в 39,0-76,0% случаев ИЭ. Однако, начиная с 1970 г., доля ревматических пороков сердца у больных ИЭ уменьшилась до 6-24%. Противоположная тенденция наблюдается относительно клапанной патологии атеросклеротического, дегенеративного генеза, частота выявления которой у больных ИЭ повысилась с 10,0-32,0% до 50,0%, особенно в старших возрастных группах [8].

Совершенствование хирургических методов коррекции пороков сердца способствовало значительному улучшению качества и увеличению продолжительности жизни пациентов. Вместе с тем вследствие манипуляций на уже измененных внутрисердечных структурах с использованием обширного арсенала инвазивных технологий, формируются новые и количественно увеличиваются существовавшие ранее группы повышенного риска развития ИЭ.

Принципиально важным является увеличение количества внутригоспитальных случаев ИЭ в результате проведения инвазивных диагностических и терапевтических мероприятий. Согласно ряду исследований, частота подобных случаев ИЭ приближается к 30% [1].

В ряде стран среди факторов риска преобладает инъекционная наркомания, обуславливая асоциальность пациентов и их низкую приверженность к лечению. Заболеваемость ИЭ у инъекционных наркоманов значительно превышает заболеваемость в общей популяции и достигает 5% в год [2, 5].

В настоящее время, чаще встречаются пациенты с повторным развитием ИЭ (8,9-11% случаев) и уменьшилась доля пациентов с предшествующими ревматическими пороками сердца (12%) [2].

На заболеваемость ИЭ оказывают влияние социально-бытовые условия жизни населения. С их ухудшением во время первой и второй мировых войн ряд исследователей связывают резкое увеличение заболеваемости ИЭ в послевоенные годы.

### Характеристика поражения клапанного аппарата сердца и его влияние на прогноз

Современная диагностика ИЭ основывается на предложенных в 1994 году и впоследствии дополненных Duke-критериям, согласно которым ключевая роль в диагностике ИЭ отводится визуализирующим методам диагностики, среди которых наибольшее значение имеет эхокардиография, позволяющая в большинстве случаев выявить патологические изменения на клапанном аппарате сердца [7, 11].

Согласно данным многоцентрового исследования МАЭСТРО, наиболее частой локализацией поражения был митральный клапан – 43,6%, аортальный клапан поражен в – 37,9%, трехстворчатый клапан в – 34,7%, клапан легочной артерии в – 0,5%. Сочетанное поражение клапанов в общей структуре исследования отмечалось в 15,9% [2].

Имеются данные, что аортальный клапан чаще поражается при первичном ИЭ, реже – при вторичном ИЭ. В свою очередь, митральный клапан чаще поражается при вторичном ИЭ, реже – при первичном ИЭ. В случае наличия инъекционной наркомании в анамнезе у пациентов, достоверно установлено, что наиболее часто поражается трехстворчатый клапан.

В соответствии с данными литературных источников, наиболее высокий риск возникновения ИЭ, в частности, при выполнении операций по поводу клапанных пороков, протезирования в аортальной позиции (0,22-2,45 случаев на 1000 пациентов в год) по сравнению с таковым при протезировании митрального клапана (0,14-0,25 случаев на 1000 пациентов в год) [10].

Этиотропная направленность антибактериальной терапии пациентов с ИЭ подробно освещена в современных рекомендациях и имеет важное значение при выборе наиболее корректного лечения. При этом, влияние на микробный пейзаж может оказывать тип пораженного клапана. В частности при поражении протезированных клапанов, значительно увеличивается этиологическое значение стафилококков. Так, согласно исследованию МАЭСТРО, ведущее значение в этиологической структуре ИЭ в РФ при поражении как нативных, так и протезированных клапанов играет *S. aureus* [1, 2].

К настоящему моменту установлено, что ведущее значение *S. aureus* в этиологической структуре ИЭ (особенно штаммы MRSA), а также поражение митрального клапана способствуют высокому риску развития тромбо-эмболических осложнений.

В последнее время показана роль грамотрицательных медленно растущих микроорганизмов группы НАСЕК (*Haemophilus aphrophilus* и *Haemophilus paraphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* и *Kingella kingae*) в развитии ИЭ. В структуре этиологических факторов ИЭ они составляют 1-4% [2].

Следует подчеркнуть, что, несмотря на то, что вышеописанные этиологические и инструментальные методы играют важную роль в диагностике ИЭ, они не могут заменить клинического решения мультидисциплинарной команды специалистов.

## Заключение

Систематизация больных ИЭ по совокупности факторов риска, анамнестических данных и патогномоничных признаков инфекционного процесса способствует условному выделению вариантов клинических проявлений заболевания, что непосредственно влияет на выбор тактики и результаты лечения (например, ИЭ при парентеральном введении наркотических средств, протезный ИЭ, внутригоспитальный ИЭ и др.).

Увеличение заболеваемости ИЭ в пожилом и старческом возрасте – общая тенденция в популяциях различных стран. У этих пациентов причиной возникновения болезни чаще является применение внутривенных инфузий, длительно действующих венозных катетеров, уретро- и цистоскопии, колоноскопии, ангиографии, различных хирургических вмешательств и др. У больных пожилого и старческого возраста ИЭ развивается на фоне другой патологии, характерной для этих возрастных групп.

В настоящее время, пациенты, имеющие в анамнезе инъекционную наркоманию, представляют особую группу населения с высоким риском развития ИЭ. При этом, ревматическое поражение клапанного аппарата сердца, игравшее еще несколько десятилетий назад основное значение в структуре факторов риска ИЭ, в настоящее время существенно потеряло свою актуальность.

Учитывая вышеизложенные факты, крайне актуальным является то, что данные современных фармакоэпидемиологических исследований могут быть использованы в управлении здравоохранением, в частности при разработке программ использования лекарственных средств, направленных на повышение качества терапии, а также при принятии регуляторных актов.

## Литература (references)

1. Данилов А.И., Козлов Р.С., Лямец Л.Л. Структура факторов риска инфекционного эндокардита в Российской Федерации // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т.17, №4. – С. 113-117. [Danilov A.I., Kozlov R.S., Lymets L.L. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical academy. – 2018. – V.17, N4. – P. 113-117. (in Russian)]
2. Данилов А.И., Козлов Р.С., Фоминых С.Г., Трубина Л.В. Принципы выбора антимикробной терапии при инфекционном эндокардите в условиях отсутствия выделения этиологически значимых возбудителей // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2023. – Т.22, №4. – С. 51-55. [Danilov A.I., Kozlov R.S., Fomin S.G., Trubina L.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical academy. – 2023. – V.22, N4. – P. 51-55. (in Russian)]
3. Данилов А.И., Сливкин М.Д., Фоминых С.Г., Шукиль Л.В. Обзор Российских рекомендаций по ведению пациентов с инфекционным эндокардитом // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т.21, №4. – С. 153-157. [Danilov A.I., Slivkin M.D., Fomin S.G., Shukil L.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical academy. – 2022. – V.21, N4. – P. 153-157. (in Russian)]
4. Afonso L., Kottam A., Reddy V., Penumetcha A. Echocardiography in Infective Endocarditis: State of the Art // *Current Cardiology Reports*. – 2017. – V.19. – N12. – P. 1-13.
5. Ambrosioni J., Hernandez-Meneses M., A Téllez, J Pericàs et al. The Changing Epidemiology of Infective Endocarditis in the Twenty-First Century // *Current Infectious Disease Reports*. – 2017. – N5 (19). – P. 21.
6. Dayer M.J., Jones S., Prenderqast B. et. al. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis // *Lancet*. – 2015. – V.385. – P. 1219-1228.
7. Durack D., Lukes D.K., Bright D.K. et. al. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service // *American Journal of Medicine*. – 1994. – V.96, N3. – P. 200-209.
8. Chambers J., Sandoe J., Ray S., Prendergast B. et. al. The infective endocarditis team: recommendations from an international working group // *Heart*. – 2014. – V.100. – P. 524-527.
9. Erwin J.P., Otto C.M. Infective endocarditis: old problem, new guidelines and still much to learn // *Heart*. – 2014. – V.100, N13. – P. 996-998.
10. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J. et. al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM) // *European Heart Journal*. – 2015. – V.36 (44). – P. 3075-3128.
11. Li J., Sexton D.J., Mick N. et. al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis // *Clinical Infectious Disease*. – 2000. – V.30, N4. – P. 633-638.

12. Thuny F., Grisoli D., Collart F. et. al. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives // Lancet. – 2012. – V.379. – P. 965-975.

### **Информация об авторах**

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

*Скотников Антон Сергеевич* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. Сеченова «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: skotnikov.as@mail.ru

*Мельник Мария Валерьевна* – доктор медицинских наук, профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. Сеченова «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: melnik\_m\_v@staff.sechenov.ru

*Сливкин Максим Дмитриевич* – ассистент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: maksonlongboy1994@gmail.com

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 24.01.2024

Принята к печати 15.03.2024



**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ**

УДК 615.099.07

3.4.1 Промышленная фармация и технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2024.1.28 EDN: QGVFCX

**РАЗРАБОТКА МЕТОДИК ИЗОЛИРОВАНИЯ КАРБАМАЗЕПИНА ИЗ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ**© Хабиева Н.А.<sup>1</sup>, Люст Е.Н.<sup>2</sup>, Тимерзянов М.И.<sup>1</sup><sup>1</sup>Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы Минздрава Респ. Татарстан, Россия, 420029, Казань, Сибирский тракт, 31А<sup>2</sup>Пермская государственная фармацевтическая академия, Россия, 614990, Пермь, ул. Екатерининская, 101*Резюме*

**Цель.** Разработать методики изолирования карбамазепина из биологических жидкостей (сыворотка крови, моча) и биологических тканей (печень, почка).

**Методика.** Для изучения экстракции карбамазепина из водных растворов применяли метод жидкость-жидкостной экстракции на стандартных растворах карбамазепина с концентрацией 10 мкг/мл. В качестве экстрагентов использовали органические растворители: гексан, хлороформ, диэтиловый эфир, метилтретбутиловый эфир, этилацетат, смесь хлороформ-пропанол-1 (9:1), экстракцию осуществляли из щелочной среды (рН 9-10).

Эксперимент по разработке методик изолирования карбамазепина из сыворотки крови и мочи проводили с использованием модельных смесей с концентрацией карбамазепина 1, 10, 100 мкг/мл. В качестве экстрагентов были апробированы хлороформ и метилтретбутиловый эфир, рН 9-10.

При изучении условий изолирования карбамазепина из тканей внутренних органов для приготовления модельных смесей использовали печень и почки интактных лабораторных животных (крыс). Для приготовления модельных смесей биологический образец гомогенизировали в дистиллированной воде (1:4) с помощью ультразвукового гомогенизатора. К 10 г гомогената ткани добавляли 250, 500, 1000 мкл водного раствора карбамазепина с концентрацией 100 мкг/мл (вносимое количество – 25, 50, 100 мкг). Для извлечения целевого вещества из гомогената ткани апробированы подкисленные до рН 2 вода и ацетонитрил. Далее экстракцию проводили органическим растворителем (хлороформ, метилтретбутиловый эфир). Количественное определение карбамазепина в извлечениях из биологических объектов вели методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

**Результаты.** Полученные данные показали, что хлороформ и метилтретбутиловый эфир перспективны для разработки методик пробоподготовки биологических объектов на основе жидкость-жидкостной экстракции. Карбамазепин более полно извлекается из биожидкостей хлороформом. В результате изучения условий изолирования карбамазепина из биологических тканей (печени и почки) установлено, что в качестве изолирующих агентов для карбамазепина эффективны подкисленные полярные растворители (вода, ацетонитрил).

**Заключение.** Установлено, что оптимальным растворителем на стадии выделения карбамазепина из биологических тканей является ацетонитрил, для экстракции вещества из растворов в качестве экстрагента целесообразнее применять хлороформ.

*Ключевые слова:* судебно-химическая экспертиза, карбамазепин, биологические жидкости, биологические ткани, изолирование, экстракция, хлороформ, ацетонитрил

## DEVELOPMENT OF METHODS FOR ISOLATING CARBAMAZEPINE FROM BIOLOGICAL OBJECTS

Habieva N.A.<sup>1</sup>, Lyust E.N.<sup>2</sup>, Timerzyanov M.I.<sup>1</sup><sup>1</sup>Republican Bureau of Forensic Medical Examination of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, 31A, Sibirskogo trakta, 420029, Kazan, Russia<sup>2</sup>Perm State Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of Russia, Perm, 101, Ekaterininskoy St., 614990, Perm, Russia

### Abstract

**Objective.** To develop methods for isolating carbamazepine from biological fluids (blood serum, urine) and biological tissues (liver, kidney).

**Methods.** To study the extraction of carbamazepine from aqueous solutions, a liquid-liquid extraction method was used on standard carbamazepine solutions with a concentration of 10 mcg/ml. Organic solvents were used as extractants: hexane, chloroform, diethyl ether, methyltretbutyl ether, ethyl acetate, a mixture of chloroform-propanol-1 (9:1), extraction was carried out from an alkaline medium (pH 9-10).

An experiment to develop methods for isolating carbamazepine from blood serum and urine was carried out using model mixtures with carbamazepine concentrations of 1, 10, 100 mcg/ml. Chloroform and methyltretbutyl ether, were tested as extractants, the pH was 9-10.

When studying the conditions for isolating carbamazepine from the tissues of internal organs, the liver and kidneys of intact laboratory animals (rats) were used to prepare model mixtures. To prepare the model mixtures, the biological sample was homogenized in distilled water (1:4) using an ultrasonic homogenizer. 250, 500, 1000 ml of carbamazepine aqueous solution with a concentration of 100 mcg/ml was added to 10 g of tissue homogenate (the introduced amount was 25, 50, 100 mcg). To extract the target substance from the tissue homogenate, water and acetonitrile acidified to pH 2 were tested. Next, the extraction was carried out with an organic solvent (chloroform, methyltretbutyl ether). The quantitative determination of carbamazepine in extracts from biological objects was carried out by high-performance liquid chromatography (HPLC).

**Results.** The data obtained showed that chloroform and methyltretbutyl ether are promising for the development of methods for sample preparation of biological objects based on liquid-liquid extraction. Carbamazepine is more fully extracted from biofluids by chloroform. The results of studying the conditions for isolating carbamazepine from biological tissues (liver and kidney) showed that acidified polar solvents (water, acetonitrile) are effective as isolating agents for carbamazepine.

**Conclusion.** It has been established that acetonitrile is the optimal solvent at the stage of carbamazepine isolation from biological tissues, and it is more expedient to use chloroform as an extractant to extract the substance from solutions.

**Keywords:** forensic chemical examination, carbamazepine, biological fluids, biological tissues, isolation, extraction, chloroform, acetonitrile

### Введение

Эпилепсия является распространенным неврологическим расстройством. Важно отметить, что эпилепсия связана с психическими сопутствующими заболеваниями, включая депрессию, беспокойство и психоз. При эпилепсии распространенность самоубийств вдвое выше, чем среди населения в целом [16].

Терапевтический мониторинг лекарственных средств может внести значительный вклад в область лечения эпилепсии, позволив эффективно оптимизировать терапию, подобрать индивидуальные схемы дозирования, установить оптимальный диапазон концентраций в крови человека и сравнить концентрации при которых судороги сдерживаются или при которых возникают побочные эффекты, специфичные для противоэпилептических препаратов.

Карбамазепин является противоэпилептическим средством и в настоящее время с успехом применяется для лечения генерализованных тонико-клонических судорог, а также простых и сложных парциальных припадков. Не утратило своего значения и направление терапии, по которому применили карбамазепин для лечения нейропатической боли (невралгия тройничного нерва и пр.). Препарат обычно хорошо переносится. Однако имеются данные об аллергических реакциях, лейкопении, тромбоцитопении, агранулоцитозе, кожных реакциях. В процессе лечения карбамазепином требуется систематически следить за картиной крови. При передозировке карбамазепин может быть опасным для жизни [3, 4, 6]. Поэтому необходим терапевтический мониторинг для помощи в клиническом лечении пациентов с карбамазепиновой токсичностью. В судебно-медицинской практике определение карбамазепина в биологических объектах также имеет важное значение. При производстве судебно-химических экспертиз для обнаружения препарата предложены реакции окрашивания, хроматография в тонком слое сорбента, флуоресцентно-поляризационный иммуноанализ, спектрофотометрия. Для изолирования использованы методы извлечения подкисленной водой или спиртом. Количественное определение

рекомендовано проводить колориметрическим методом по продуктам гидролиза или окисления [1, 9].

В зарубежной литературе опубликованы данные об одновременном определении карбамазепина и его метаболитов в биологических жидкостях и лекарственных препаратах с использованием методов жидкость-жидкостной экстракции, дисперсионной жидкость-жидкостной микроэкстракции, твердо-фазной экстракции [14]. Высокоэффективная жидкостная хроматография была выбрана для определения карбамазепина в пробах воды, в тканях моллюска [12], в плазме кролика [14]. Описан метод определения карбамазепина в сыворотке крови человека на основе метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием метода трехсторонней калибровки [11]. Ряд методик требуют дорогостоящего оборудования, высококвалифицированный персонал, трудоемкий процесс подготовки образцов.

Цель работы – провести исследования, направленные на разработку методик изолирования карбамазепина из биологических объектов (сыворотка крови, моча, печень, почки),

## Методика

Для изучения экстракции карбамазепина из водных растворов методом жидкость-жидкостной экстракции в качестве экстрагентов использовали следующие органические растворители: гексан, хлороформ, диэтиловый эфир, метилтретбутиловый эфир, этилацетат, смесь хлороформ-пропанол-1 (9:1). Исследования проводили на стандартных водных растворах карбамазепина с концентрацией 10 мкг/мл. Учитывая основные свойства карбамазепина, экстракцию осуществляли из щелочной среды (pH 9-10). Методика экстракции: к 500 мкл водного раствора аналита в пробирке типа Эппендорф добавляли 50 мкл раствора аммония гидроксида 10%, 1000 мкл экстрагента. Проводили однократную экстракцию путем встряхивания на шейкере в течение 5 минут. Органическую и водную фазы разделяли путем центрифугирования при 5000 об/мин в течение 5 минут, слой экстрагента после отделения упаривали в токе теплого воздуха, затем для дальнейшего исследования сухой остаток растворяли в 500 мкл элюента (фосфатный буферный раствор (pH 3) – ацетонитрил (60:40)).

В качестве биологических образцов для проведения исследований выбраны: биологические жидкости (сыворотка крови, моча) и биологические ткани (печень и почки интактных лабораторных животных (крыс)).

Изолирование карбамазепина из мочи и сыворотки крови проводили с использованием модельных смесей с концентрацией карбамазепина 1, 10, 100 мкг/мл. В качестве экстрагентов были апробированы хлороформ и метилтретбутиловый эфир, показавшие максимальную эффективность при экстракции соединения из его водных растворов.

Извлечение карбамазепина из модельных образцов мочи осуществляли по следующей методике: к 1000 мкл модельной смеси в пробирке типа Эппендорф добавляли 100 мкл раствора аммония гидроксида 10%, 1000 мкл экстрагента, однократно экстрагировали путем встряхивания на шейкере 5 минут. Содержимое пробирки центрифугировали со скоростью 5000 об/мин в течение 5 минут, слой экстрагента после отделения упаривали в токе теплого воздуха, затем сухой остаток растворяли в 500 мкл элюента.

Изолирование карбамазепина из сыворотки крови осуществляли следующим образом: к 250 мкл модельной смеси в пробирке типа Эппендорф добавляли 50 мкл раствора аммония гидроксида 10%, 1000 мкл экстрагента. Содержимое пробирки встряхивали на лабораторном шейкере в течение 5 минут, затем центрифугировали 5 мин. при 10000 об/мин. Слой экстрагента отделяли, упаривали в токе теплого воздуха, сухой остаток растворяли в 500 мкл элюента.

Изучение условий изолирования карбамазепина из внутренних органов (печени и почки). Для приготовления модельных смесей биологический образец гомогенизировали в дистиллированной воде (1:4) с помощью ультразвукового гомогенизатора. К 10 г гомогената ткани добавляли 250, 500, 1000 мкл водного раствора карбамазепина с концентрацией 100 мкг/мл (вносимое количество – 25, 50, 100 мкг). Методика изолирования: модельную смесь в конической колбе вместимостью 100 мл заливали 10 мл растворителя. Учитывая хорошую растворимость карбамазепина в полярных растворителях, для извлечения апробированы подкисленные до pH 2 вода и ацетонитрил. Содержимое колбы настаивали при постоянном перемешивании в течение 1 часа. Вытяжку центрифугировали при 5000 об/мин в течение 5 минут. Супернатант отделяли, подщелачивали раствором аммония гидроксида 25% до pH 10 и проводили двукратную экстракцию органическим растворителем (хлороформ, метилтретбутиловый эфир) порциями по 5

мл. Время каждой экстракции составляло 5 минут. Объединенные извлечения упаривали в токе теплого воздуха, сухой остаток растворяли в 1 мл элюента. Полученный раствор фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 5 мкм.

Эффективность экстракции оценивали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на жидкостном хроматографе Agilent Technologies 1200 в режиме изократического элюирования с использованием диодно-матричного детектора: хроматографическая колонка: ZORBAX SB-C18 (4,6 x 250 мм x 5 мкм); подвижная фаза (А-В): фосфатный буферный раствор (рН 3) – ацетонитрил (60:40); скорость потока подвижной фазы: 1,0 мл/мин; температура термостата колонки: 40°C.

По результатам эксперимента при выделении карбамазепина из образцов биообъектов проведено валидирование предложенных условий с получением удовлетворительных результатов по показателям специфичность, линейность, повторяемость.

## Результаты исследования

В проведенном эксперименте оценивали эффективность извлечения карбамазепина из водных растворов, сыворотки крови, мочи, гомогенизированной ткани печени и почки в зависимости от следующих условий: природы изолирующего агента на стадии настаивания, природы экстрагента, количества вносимого в модельную смесь вещества. Данные о степени извлечения карбамазепина представлены в таблицах 1-7.

Таблица 1. Результаты исследований по изучению степени извлечения карбамазепина из водных растворов

Растворитель					
Гексан	Хлороформ	Хлороформ-пропанол – 1 (9:1)	Метилтретбутиловый эфир	Диэтиловый эфир	Этилацетат
Степень извлечения, % (n=6)					
15,40	93,26	90,19	92,21	80,17	85,37
16,41	93,32	90,15	92,21	81,07	81,37
16,60	93,58	90,88	92,87	81,51	85,30
16,46	93,94	90,10	91,97	81,71	85,20
16,42	93,89	91,17	92,11	82,05	84,39
15,42	94,38	92,13	92,74	82,27	82,06
Метрологические характеристики					
X <sub>ср.</sub> = 16,12	X <sub>ср.</sub> = 93,73	X <sub>ср.</sub> = 90,77	X <sub>ср.</sub> = 92,35	X <sub>ср.</sub> = 81,46	X <sub>ср.</sub> = 83,95
SD= 0,55	SD= 0,42	SD= 0,79	SD= 0,36	SD= 0,76	SD= 1,78
RSD= 3,43%	RSD= 0,45%	RSD= 0,88%	RSD= 0,39%	RSD= 0,93%	RSD= 2,12%

Таблица 2. Результаты исследований по изучению эффективности извлечения карбамазепина из мочи (модельные смеси, %, n=6)

Концентрация карбамазепина в модельной смеси, 1 мкг/мл		Концентрация карбамазепина в модельной смеси, 10 мкг/мл		Концентрация карбамазепина в модельной смеси, 100 мкг/мл	
Метилтретбутиловый эфир	Хлороформ	Метилтретбутиловый эфир	Хлороформ	Метилтретбутиловый эфир	Хлороформ
75,08	91,98	70,58	89,28	71,23	91,12
77,15	90,45	72,95	90,10	74,11	91,47
76,77	93,25	76,54	92,13	70,12	92,69
75,35	90,66	70,93	90,22	71,66	88,93
76,52	93,39	74,11	90,44	69,70	90,96
76,24	90,84	75,35	92,94	71,24	91,81
Метрологические характеристики					
X <sub>ср.</sub> = 76,19	X <sub>ср.</sub> = 91,76	X <sub>ср.</sub> = 73,41	X <sub>ср.</sub> = 90,85	X <sub>ср.</sub> = 71,34	X <sub>ср.</sub> = 91,16
SD= 0,8133	SD= 1,319	SD= 2,384	SD= 1,386	SD= 1,548	SD= 1,255
RSD= 1,067%	RSD= 1,437%	RSD= 3,248%	RSD= 1,525%	RSD= 2,169%	RSD= 1,377%

Установлено, что наиболее полно карбамазепин из водных щелочных растворов извлекается хлороформом и метилтретбутиловым эфиром. Введение в хлороформ полярного растворителя пропанола-1 привело к некоторому снижению экстракции карбамазепина. Результаты исследований показали, что наименьшее выделение вещества наблюдается при использовании в качестве экстрагента гексана. Лучшие результаты были применены в опытах с модельными смесями биожидкостей и тканей.

Таблица 3. Результаты исследований по изучению эффективности извлечения карбамазепина из сыворотки крови (модельные смеси, %, n=6)

Концентрация карбамазепина в модельной смеси, 1 мкг/мл		Концентрация карбамазепина в модельной смеси, 10 мкг/мл		Концентрация карбамазепина в модельной смеси, 100 мкг/мл	
Метилтретбутиловый эфир	Хлороформ	Метилтретбутиловый эфир	Хлороформ	Метилтретбутиловый эфир	Хлороформ
68,56	88,92	63,60	89,91	66,75	85,09
69,49	91,81	68,71	86,71	68,86	88,29
67,27	88,97	65,36	90,58	69,75	87,46
70,68	86,89	65,77	92,41	67,81	86,83
69,60	90,49	68,21	91,15	67,74	92,79
68,24	90,73	67,11	92,09	69,85	85,19
Метрологические характеристики					
$X_{cp.} = 68,97$	$X_{cp.} = 89,64$	$X_{cp.} = 66,46$	$X_{cp.} = 90,47$	$X_{cp.} = 68,46$	$X_{cp.} = 87,61$
$SD = 1,199$	$SD = 1,741$	$SD = 1,919$	$SD = 2,065$	$SD = 1,235$	$SD = 2,833$
$RSD = 1,738\%$	$RSD = 1,942\%$	$RSD = 2,887\%$	$RSD = 2,282\%$	$RSD = 1,803\%$	$RSD = 3,234\%$

Таблица 4. Результаты исследований по изучению степени выделения карбамазепина из ткани печени при использовании на стадии настаивания подкисленной воды (модельные смеси, %, n=6)

Внесено 25 мкг карбамазепина		Внесено 50 мкг карбамазепина		Внесено 100 мкг карбамазепина	
Метилтретбутиловый эфир	Хлороформ	Метилтретбутиловый эфир	Хлороформ	Метилтретбутиловый эфир	Хлороформ
64,50	69,69	64,42	74,30	60,57	72,47
60,35	72,07	62,83	69,76	61,38	71,42
63,50	74,40	63,48	71,80	64,78	70,14
63,06	73,50	64,62	72,64	63,16	71,24
63,42	67,16	61,17	68,40	59,40	71,07
61,03	68,10	61,44	70,11	61,79	70,54
Метрологические характеристики					
$X_{cp.} = 62,64$	$X_{cp.} = 70,82$	$X_{cp.} = 62,99$	$X_{cp.} = 71,17$	$X_{cp.} = 61,85$	$X_{cp.} = 71,15$
$SD = 1,601$	$SD = 2,954$	$SD = 1,462$	$SD = 2,151$	$SD = 1,906$	$SD = 0,803$
$RSD = 2,556\%$	$RSD = 4,171\%$	$RSD = 2,320\%$	$RSD = 3,023\%$	$RSD = 3,082\%$	$RSD = 1,128\%$

Таблица 5. Результаты исследований по изучению степени выделения карбамазепина из ткани печени при использовании на стадии настаивания подкисленного ацетонитрила (модельные смеси, %, n=6)

Внесено 25 мкг карбамазепина		Внесено 50 мкг карбамазепина		Внесено 100 мкг карбамазепина	
Метилтретбутиловый эфир	Хлороформ	Метилтретбутиловый эфир	Хлороформ	Метилтретбутиловый эфир	Хлороформ
65,92	84,05	72,98	84,88	72,86	83,83
67,31	78,32	73,80	81,83	71,26	80,41
69,09	78,96	72,62	83,19	70,11	81,14
67,51	82,96	70,45	83,41	69,75	82,38
65,89	85,64	70,61	82,93	69,80	80,12
66,33	83,11	69,25	78,05	70,28	81,15
Метрологические характеристики					
$X_{cp.} = 67,01$	$X_{cp.} = 82,17$	$X_{cp.} = 71,62$	$X_{cp.} = 82,38$	$X_{cp.} = 70,68$	$X_{cp.} = 81,51$
$SD = 1,231$	$SD = 2,905$	$SD = 1,767$	$SD = 2,338$	$SD = 1,201$	$SD = 1,382$
$RSD = 1,836\%$	$RSD = 3,536\%$	$RSD = 2,467\%$	$RSD = 2,837\%$	$RSD = 1,699\%$	$RSD = 1,695\%$

При проведении исследований по изучению эффективности извлечения карбамазепина из биологических жидкостей полученные данные свидетельствуют о том, что карбамазепин более полно извлекается хлороформом порядка 88-91% ананта как из мочи, так и из сыворотки крови

на уровне трех концентраций карбамазепина – 1, 10, 100 мкл/мл (табл. 2, 3). При экстракции метилтретбутиловым эфиром количество выделенного карбамазепина составило: не менее 70% из мочи, не менее 66% из сыворотки крови (табл. 2, 3), возможно, это можно объяснить процессом сосаждения карбамазепина с компонентами биоматрицы.

Таблица 6. Результаты исследований по изучению степени извлечения карбамазепина из ткани почки при использовании на стадии настаивания подкисленной воды (модельные смеси, %, n=6)

Внесено 25 мкг карбамазепина		Внесено 50 мкг карбамазепина		Внесено 100 мкг карбамазепина	
Метилтретбутиловый эфир	Хлороформ	Метилтретбутиловый эфир	Хлороформ	Метилтретбутиловый эфир	Хлороформ
60,92	66,63	64,24	71,32	64,79	70,87
57,61	69,49	61,14	70,73	60,09	70,94
66,14	70,21	60,83	70,53	60,59	71,58
62,67	71,29	61,04	70,54	60,49	72,41
62,26	65,89	61,50	70,92	62,68	72,03
64,45	73,69	62,25	72,09	64,96	73,07
Метрологические характеристики					
$X_{cp.} = 62,34$	$X_{cp.} = 69,53$	$X_{cp.} = 61,83$	$X_{cp.} = 71,02$	$X_{cp.} = 62,27$	$X_{cp.} = 71,82$
$SD = 2,946$	$SD = 2,916$	$SD = 1,28$	$SD = 0,599$	$SD = 2,213$	$SD = 0,859$
$RSD = 4,726\%$	$RSD = 4,194\%$	$RSD = 2,070\%$	$RSD = 0,8447\%$	$RSD = 3,555\%$	$RSD = 1,196\%$

Таблица 7. Результаты исследований по изучению степени извлечения карбамазепина из ткани почки при использовании на стадии настаивания подкисленного ацетонитрила (модельные смеси, %, n=6)

Внесено 25 мкг карбамазепина		Внесено 50 мкг карбамазепина		Внесено 100 мкг карбамазепина	
Метилтретбутиловый эфир	Хлороформ	Метилтретбутиловый эфир	Хлороформ	Метилтретбутиловый эфир	Хлороформ
65,02	81,43	70,83	82,19	68,76	83,53
67,06	81,70	70,94	80,77	68,31	81,15
68,95	85,41	71,45	82,98	69,67	81,87
70,50	81,18	71,36	83,17	70,66	83,02
65,64	83,44	68,71	82,51	71,36	79,64
61,84	79,90	69,72	78,65	71,76	80,93
Метрологические характеристики					
$X_{cp.} = 66,5$	$X_{cp.} = 82,18$	$X_{cp.} = 70,5$	$X_{cp.} = 81,71$	$X_{cp.} = 70,09$	$X_{cp.} = 81,69$
$SD = 3,065$	$SD = 1,95$	$SD = 1,073$	$SD = 1,724$	$SD = 1,403$	$SD = 1,432$
$RSD = 4,608\%$	$RSD = 2,373\%$	$RSD = 1,522\%$	$RSD = 2,110\%$	$RSD = 2,002\%$	$RSD = 1,753\%$

Исследования по изучению степени выделения карбамазепина из тканей печени и почки проводили с использованием на стадиях настаивания подкисленной воды (табл. 4, 6) и подкисленного ацетонитрила (табл. 5, 7). При применении ацетонитрила выход вещества в среднем составлял на 5-10% выше по сравнению с подкисленной водой. Эксперименты вели на трех уровнях концентраций (25, 50, 100 мкг карбамазепина). После получения органической вытяжки проводили экстракцию хлороформом и метилтретбутиловым эфиром. Максимальное извлечение карбамазепина достигалось при экстракции хлороформом: из ткани почки и печени (на 1 стадии вода) – около 70%, (на 1 стадии ацетонитрил) – не менее 80%. При экстракции метилтретбутиловым эфиром выделено порядка 62 % анализируемого вещества (на 1 стадии вода), порядка 66-70% (на 1 стадии ацетонитрил).

## Обсуждение результатов исследования

Полученные результаты исследования показали, что хлороформ и метилтретбутиловый эфир перспективны для разработки методик пробоподготовки биологических объектов на основе жидкость-жидкостной экстракции. Согласно результатам, приведенным в табл. 1, степень извлечения карбамазепина из водных растворов составила: хлороформом – 93,7%, метилтретбутиловым эфиром – 92,3%. Применение гексана в данном случае не целесообразно, так как степень выделения вещества не более 16%. Соответственно лучшие результаты были перенесены в опыты с модельными смесями биожидкостей (моча, сыворотка крови). Исследования вели на уровне трех концентраций карбамазепина – 1, 10, 100 мкл/мл с целью

установления возможности изолирования низких концентраций анализируемого вещества. В ходе экспериментов показано, что экстракция соединения хлороформом позволяет достичь порядка 88-91% аналита как из мочи, так и из сыворотки крови на всех изучаемых уровнях концентрации (табл. 2, 3). Выделение карбамазепина с помощью метилтретбутилового эфира из биожидкостей (модельные смеси) составило несколько низкий процент (по сравнению с водными растворами): не менее 70% из мочи, не менее 66% из сыворотки крови, это можно объяснить процессом соосаждения карбамазепина с компонентами биоматрицы. Для экстракции карбамазепина из биологических жидкостей целесообразнее использовать хлороформ с целью получения более высокого процентного выхода вещества.

Выделение веществ из образцов тканей составляет более сложную задачу. Недостатком биологических тканей является значительное содержание в них соэкстрактивных веществ. Поэтому процесс подготовки проб более трудоемкий. Здесь присутствуют две стадии экстрагирования. На первой стадии применяются полярные, амфифильные растворители (вода, этанол, ацетон, ацетонитрил и др.), на второй стадии в полученной водной (ацетонитрильной) вытяжке необходимо вещество перевести в молекулярное неионизированное состояние, данная неионизированная форма соединений легче растворяется в органических растворителях, кроме того в органическую фракцию переходит преимущественно анализируемое вещество, соэкстрактивные вещества биообъектов остаются в большей степени в водной (ацетонитрильной) вытяжке. Эксперименты вели на трех уровнях концентраций (25, 50, 100 мкг карбамазепина). На первой стадии нами апробированы растворители: вода, ацетонитрил, на второй стадии органические реагенты: хлороформ, метилтретбутилового эфир. Определение карбамазепина вели после получения органической вытяжки на второй стадии изолирования.

Результаты изучения условий изолирования карбамазепина из биологических тканей (модельные смеси тканей печени и почки) на первой стадии выделения показали, что подкисленные полярные растворители (вода, ацетонитрил) эффективны в качестве изолирующих агентов для карбамазепина, можно отметить, что при применении ацетонитрила выход вещества в среднем составлял на 5-10% выше по сравнению с водой. Максимальное извлечение карбамазепина на всех трех уровнях концентраций достигалось при применении на второй стадии экстракции молекулярной формы аналита хлороформом: из ткани почки и печени (на 1 стадии вода) – около 70%, (на 1 стадии ацетонитрил) – не менее 80%. Применение метилтретбутилового эфира позволило выделить порядка 62% анализируемого вещества при использовании воды на 1 стадии, порядка 66-70% при использовании ацетонитрила на 1 стадии изолирования. В качестве оптимального изолирующего агента нами рекомендован на 1 стадии изолирования из тканей внутренних органов ацетонитрил, на второй стадии – хлороформ, что позволяет достичь более высокого выхода карбамазепина (табл. 4-7). Кроме того, при выборе растворителя на 1 стадии руководствовались следующими фактами: ацетонитрильное извлечение визуально более чистое по сравнению с водным, быстро фильтруется, при встряхивании с хлороформом практически не образует эмульсию.

В соответствии с разработанной методикой изолирования карбамазепина провели эксперименты с «холостыми» пробами. Установлено, что на хроматограммах всех исследованных образцов отсутствуют интерферирующие пики со временами удерживания, близкими к карбамазепину.

Работа выполнена на базе судебно-химического отделения ГАУЗ «Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы МЗ РТ».

В литературе встречаются данные по выделению карбамазепина из образцов биологического происхождения. Следует отметить, что системного подхода к изолированию вещества при этом не наблюдается, авторы проводят пробоподготовку в различных условиях. Из образцов волос карбамазепин изолировали с использованием ферментативного гидролиза, затем проводили экстрагирование смесью гексан : диэтиловый эфир : пропанола-1, далее анализу подвергали органический экстракт [8, 13]. Другие авторы также вели выделение из образцов волос путем щелочного гидролиза и дальнейшего экстрагирования смесью гексан : этилацетат (5:1) [2]. Из биологических образцов (модельные смеси плазма крови) карбамазепин извлекали методом микроэкстракции [10, 15]. В источниках литературы также встречается применение метилтретбутилового эфира для экстракции карбамазепина [7], поэтому данный растворитель был включен нами в ряд изучаемых экстрагентов.

Предложено множество подходов и способов определения карбамазепина в крови, сыворотке крови, плазме крови методами газовой хроматографии, газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией, высоко-эффективной жидкостной хроматографии с различными вариантами детектирования. В качестве пробоподготовки предложены: твердо-фазная экстракция, жидкость-жидкостной экстракции, где в качестве экстрагентов применяют диэтиловый эфир, метилтретбутиловый эфир, ацетонитрил, хлороформ, этилацетат [5, 7].

Таким образом, единый подход к выделению и определению карбамазепина согласно литературным данным отсутствует, поэтому существует актуальность и необходимость в разработке методов его изолирования, идентификации и количественного определения. Разработанные нами методики показали возможность выделения карбамазепина как из биологических жидкостей, так и из биологических тканей. Новизна исследования заключается в разработке системного подхода к пробоподготовке и дальнейшему определению карбамазепина.

В данной работе предложены условия для выделения карбамазепина из биологических объектов учитывающие такие факторы как доступность реагентов, оптимальное время выполнения работ, для количественной оценки использован метод высокоэффективной жидкостной хроматографии, характеризующийся высокой чувствительностью, позволяющий работать с низкими концентрациями веществ, специфичностью, экспрессностью.

## Выводы

1. Изучен процесс экстракции карбамазепина из водных растворов с рН 9-10. Полученные данные показали, что хлороформ и метилтретбутиловый эфир перспективны для экстракционных методик пробоподготовки биологических объектов.
2. На модельных смесях разработаны условия жидкость-жидкостной экстракции карбамазепина из биологических жидкостей. Для биоматериала в качестве оптимального растворителя на стадии настаивания тканей выбран ацетонитрил, в качестве экстрагента – хлороформ.
3. Оценена специфичность хроматографических условий с учетом отсутствия интерферирующих пиков со временами удерживания, близкими к карбамазепину, на хроматограммах всех исследованных образцов.

## Литература (Refereces)

1. Вергейчик Т.Х., Шабалин С.В. Определение карбамазепина в трупном материале с использованием производной спектрофотометрии // Судебно-медицинская экспертиза. – 1993. – №1. – С. 32-34. [Vergeychik T.H., Shabalin S.V. *Sudebno-medicinskaya ekspertiza*. Forensic medical examination. – 1993. – N1. – P. 32-34. (in Russian)]
2. Кислякова Я.Ю., Шешко Т.Ф., Серов Ю.М. Исследование условий для извлечения лекарственных препаратов из волос и их анализа методом хромато-масс-спектрометрией // Химия в интересах устойчивого развития. – 2016. – №24. – С. 103-110. [Kislyakova Y.Yu., Sheshko T.F., Serov Yu.M. *Himiya v interesah ustojchivogo razvitiya*. Chemistry for sustainable development. – 2016. – N24. – P. 103-110. (in Russian)]
3. Кутлубаев М.А. Суицидальное поведение при неврологических заболеваниях: частота, предрасполагающие факторы, подходы к профилактике // Неврологический журнал. – 2016. – №3. – С. 124-130. [Kutlubaev M.A. *Nevrologicheskij zhurnal*. Neurological Journal. – 2016. – N3. – P. 124-130. (in Russian)]
4. Маслов О.Г., Брусин К.М., Новикова О.В. Особенности клиники и интенсивной терапии при острых отравлениях карбамазепином // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2010. – №1. – С. 31-33. [Maslov O.G., Brusin K.M., Novikova O.V. *Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki*. Bulletin of the Ural Medical Academic Science. – 2010. – N1. – P. 31-33. (in Russian)]
5. Пирогов А.В., Гандлевский Н.А., Васильева А.А. и др. Высокочувствительное определение карбамазепина, окскарбазепина, идентификация продуктов их деградации в вещественных доказательствах и в трупном материале печени человека методом ГХ-МС // Журнал аналитической химии. – 2023. – Т.78, №6. – С. 546-558. [Pirogov A.V., Gandlevskij N.A., Vasil'eva A.A. i dr. *ZHurnal analiticheskoy himii*. Journal of Analytical Chemistry. – 2023. – V.78, N6. – P. 546-558. (in Russian)]
6. Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Шатенштейн А.А. Эпилепсия и риск суицида (обзор литературы) // Русский журнал детской неврологии. – 2013. – Т.VIII, №2. – С. 23-40. [Pylaeva O.A. Mukhin K.Yu., Shatenstein A.A. *Russkij zhurnal detskoj nevrologii*. Russian Journal of Pediatric Neurology. – 2013. – V.VIII, N2. – P. 23-40. (in Russian)]
7. Родина Т.А., Мельников Е.С., Соколов А.В. и др. Методика одновременного определения карбамазепина и карбамазепин-10,11-эпоксида методом ВЭЖХ-МС/МС // Клиническая фармакология. – 2015. – №4. – С.



- 20-25. [Rodina T.A., Melnikov E.S., Sokolov A.V. i dr. *Klinicheskaya farmakologiya*. Clinical pharmacology. – 2015. – N4. – P. 20-25. (in Russian)]
8. Симонов Е.А., Изотов Б.Н., Фесенко А.В. Наркотики: методы анализа на коже, в её придатках и выделениях. – М.: Анахарсис, 2000. – 130 с. [Simonov E.A., Izotov B.N., Fesenko A.V. *Narkotiki: metody analiza na kozhe, v eyo pridatkah i vydeleniyah*. Drugs: methods of analysis on the skin, in its appendages and secretions. – Moscow: Anaharsis, 2000. – 130 p. (in Russian)]
9. Шабалин С.В., Вергейчик Т.Х. Методика изолирования карбамазепина из трупного материала и определение его методом флюоресцентно-поляризационного иммуноанализа // Судебно-медицинская экспертиза. – 1993. – №4. – С. 29-30. [Shabalin S.V., Vergeychik T.H. *Sudebno-medicinskaya ekspertiza*. Forensic medical examination. – 1993. – N4. – P. 29-30. (in Russian)]
10. Datar A. Prasanna Quantitative bioanalytical and analytical method development of dibenzazepine derivative, carbamazepine: A review // Journal of Pharmaceutical Analysis. – 2015. – N5. – P. 213-222.
11. Ghafghazia Sh., Zanjania T.M., Vosough M. et al. Interference-free Determination of Carbamazepine in Human Serum Using High Performance Liquid Chromatography: A Comprehensive Research with Three-way Calibration Methods // Iranian Journal of Pharmaceutical Research. – 2017. – N16(1). – P. 120-131.
12. Jaouania R., Dellalia M., Mouneyracb C. and others. Assessment of carbamazepine acute toxicity in the cockle *Cerastoderma edule* through chemical, physiological and biochemical tools // Brazilian Journal of Biology. – 2022. – V.82.
13. Kintz P., Marescaux C., Mangin P. Testing human hair for carbamazepine in epileptic patients: is hair investigation suitable for drug monitoring? // Human and Experimental Toxicology. – 1995. – V.14(10). – P. 812-815.
14. Mowafy H.A., Alanazi F.K., Maghraby G.M. Development and validation of an HPLC–UV method for the quantification of carbamazepine in rabbit plasma // Saudi Pharmaceutical Journal. – 2012. – N20(1). – P. 29-34.
15. Rani S., Malik A.K. A novel microextraction by packed sorbent-gas chromatography procedure for the simultaneous analysis of antiepileptic drugs in human plasma and urine // Journal of Separation Science. – 2012. – N35. – P. 2970-2977.
16. Sirven J.I. Management of epilepsy comorbidities // Continuum (Minneapolis, Minn). – 2016. – N22(1 Epilepsy). – P. 191-203.

### Информация об авторе

*Хабиева Наталия Александровна* – заведующий отделением ГАУЗ «Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы МЗ РТ». E-mail: Habieva.Nataliya@yandex.ru

*Люст Елена Николаевна* – кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры токсикологической химии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России (г. Пермь). E-mail: elenalyust@mail.ru

*Тимерзянов Марат Исмагилович* – доктор медицинских наук, начальник ГАУЗ «Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы МЗ РТ». E-mail: Marat.Timerzyanov@tatar.ru

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 26.01.2024

Принята к печати 15.03.2024

УДК 615.072

3.4.1 Промышленная фармация и технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2024.1.29 EDN: RJNTTB

**ИЗУЧЕНИЕ И ВАЛИДАЦИЯ УСЛОВИЙ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ****© Коновалова С.С., Илларионова Е.А.***Иркутский государственный медицинский университет, Россия, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1**Резюме*

**Цель.** Изучение условий идентификации и количественной оценки противотуберкулезных препаратов рифабутин, перхлорзон и теризидон методом ВЭЖХ на приборе отечественного производства.

**Методика.** Объектами исследования являлись субстанции рифабутин, перхлорзон и теризидон и готовые лекарственные формы их содержащие. Исследование проводилось на микроколоночном хроматографе российского производства «Милихром А-02».

**Результаты.** В ходе работы изучены оптимальные условия хроматографического определения исследуемых веществ, разработаны селективные и экспрессные методики их количественного определения в капсулах (рифабутин и теризидон) и таблетках (перхлорзон). Данные, полученные в результате анализа с применением разработанных методик, статистически обработаны, относительная ошибка не превышала 1,18 % для рифабутин; 1,19 % для перхлорзона и 1,34 % для теризидона.

**Заключение.** Пригодность разработанных методик подтверждена в ходе валидационной оценки, получаемые результаты надежны и воспроизводимы.

*Ключевые слова:* туберкулез, перхлорзон, рифабутин, теризидон, высокоэффективная жидкостная хроматография

**STUDY AND VALIDATION OF THE CONDITIONS FOR THE CHROMATOGRAPHIC DETERMINATION OF ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS****Konvalova S.S., Illarionova E.A.***Irkutsk State Medical University, 1, Krasny Vosstaniya St. 664003, Irkutsk, Russia**Abstract*

**Objective.** To study the conditions for the identification and quantification of anti-tuberculosis drugs rifabutin, perchlorosone and terizidone by HPLC on a domestic device.

**Methods.** The objects of the study were the substances rifabutin, perchlorosone and terizidone and ready-made dosage forms containing them. The study was carried out on a microcolumn chromatograph manufactured in Russia «Milichrome A-02».

**Results.** In the course of the work, optimal conditions for the chromatographic determination of the studied substances were assessed, selective and express methods for their quantitative determination in capsules (rifabutine and terizidone) and tablets (perchlorosone) were developed. The data obtained as a result of the analysis using the developed methods were statistically processed, the relative error did not exceed 1,18% for rifabutin; 1,19% for perchlorosone and 1,34% for terizidone.

**Conclusions.** The suitability of the developed methods has been confirmed during the validation assessment, the results obtained are sufficiently reliable and reproducible.

*Keywords:* tuberculosis, perchlorosone, rifabutine, terizidone, high-performance liquid chromatography

## Введение

Туберкулез – опасное инфекционное заболевание, до сих пор являющееся одной из ведущих причин смертности. Несмотря на снижение общей заболеваемости, с каждым годом увеличивается число более опасных форм туберкулеза – с широкой и множественной устойчивостью [9]. Причины возникновения резистентности микобактерий к существующей терапии различны. Залог эффективной терапии – обеспечение точности дозирования лекарственного препарата за счет количественного состава лекарственной формы, соответствующей требованиям нормативной документации [3].

Основа безопасности и эффективности любого лекарственного препарата – его качество. Для оценки данной характеристики современный фармацевтический анализ располагает широким спектром методов, основанных на протекании физических и химических процессов и их комбинации. В первую очередь Государственная фармакопея РФ предлагает к использованию именно физико-химические методы, как более чувствительные и селективные. Но далеко не все из существующих методов доступны абсолютно всем лабораториям. Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) позволяет комплексно проводить оценку качества субстанций и лекарственных форм. Для количественной оценки исследуемых препаратов рифабутина, перхлорона и теризидона в литературе [1, 4, 15] и нормативной документации [5, 6, 7, 8, 10, 11] предложены методики, ориентированные на использование импортного оборудования и комплектующих, однако высокая стоимость хроматографов, расходных материалов и реактивов особой степени очистки и в целом приостановление сотрудничества с зарубежными производителями оборудования в виду антироссийских санкций может стать серьезным препятствием для широкого использования метода в небольшой лаборатории [13]. Одним из шагов к повышению доступности может стать применение прибора отечественного производства и микроколонок. Уменьшение размеров колонки позволяет сократить расход элюентов и сорбентов, временные затраты на осуществление анализа, а снижение рабочего давления позволяет предъявлять менее жесткие требования к оборудованию [12].

Целью исследования являлось изучение особенностей хроматографического определения, разработка и валидация методик количественной оценки рифабутина, перхлорона и теризидона в субстанции и лекарственной форме с применением хроматографического оборудования российского производства.

## Методика

В качестве объектов исследования выступали субстанции противотуберкулезных препаратов: рифабутин, перхлорон и теризидон и их лекарственные формы: капсулы Фарбутин 150 мг (производство АО «Фармасинтез»); таблетки, покрытые пленочной оболочкой Перхлорон 200 мг и 400 мг (производство АО «Фармасинтез»); капсулы Локсидон 150 мг, 250 мг и 300 мг (производство АО «Фармасинтез»). Хроматографирование выполняли на отечественном микроколоночном жидкостном хроматографе с УФ-спектрофотометрическим детектором «Милихром А-02» (ЗАО «ЭкоНова», Новосибирск) с колонкой (75 x 2 мм), заполненной обращенной фазой ProntoSIL-120-5-C18 AQ («Bischoff Analysentechnik und Gerate GmbH», Германия). Для приготовления растворов и приготовления элюентов использовали растворители: метанол (перегоняли перед использованием), ацетонитрил (НПК «Криохром», сорт 0, г. Санкт-Петербург, Россия), диметилсульфоксид (АО «Усолье-Сибирский химфармзавод», г Усолье-Сибирское, Россия), ацетат аммония (ООО «Компания Хеликон», Москва, Россия) и дистиллированную воду и оборудование: центрифугу «Eppendorf» (13200 об./мин); pH-метр «Анион 4100»; ванну ультразвуковую «Sonorex» («Bandelin», Германия). Обработку данных осуществляли с помощью программы МультиХром. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью методов вариационной статистики, регрессионного анализа в соответствии с ОФС «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» [2].

С применением методов вариационной статистики оценивали однородность выборки и расчет показателей: среднего значения, дисперсии  $S^2$ , стандартного отклонения  $S$ , стандартного отклонения среднего результата  $S_r$ , полуширины доверительного интервала  $\Delta x$ , относительной ошибки результата единичного определения  $E, \%$  и относительного стандартного отклонения  $S_x$ . Регрессионный анализ применяли для оценки линейности методик с помощью метода наименьших квадратов.

Методика приготовления разведения лекарственной формы рифабутин. Точную навеску содержимого капсул рифабутин (около 0,2500 г) помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл,

растворяли в 20 мл метанола и доводили до метки тем же растворителем. Аликвоту 1 мл помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят до метки метанолом. Аликвоту суспензии объемом около 1 мл переносили в пробирку и центрифугируют (5 мин., 13400 оборотов/минуту). Супернатант использовали для хроматографического анализа. Раствор готовили перед использованием.

Методика приготовления рабочего стандартного образца рифабутина. Точную навеску субстанции рифабутина (около 0,0500 г) помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяли в 50 мл метанола и доводили до метки тем же растворителем. Раствор готовили перед использованием. Хранят в темноте.

Методика приготовления разведения лекарственной формы перхлозона. Точную навеску растертых таблеток перхлозона около (0,1000 г) помещали в мерную колбу объемом 100 мл, добавляют 50 мл метанола, обрабатывали в УЗ ванне (подробнее об этом 15 мин,  $T_{\text{комн.}}$ ) и доводили до метки метанолом. Аликвоту 5 мл помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводили до метки тем же растворителем. Аликвоту суспензии объемом около 1 мл переносили в пробирку и центрифугируют (5 мин., 13 400 об/мин). Супернатант использовали для хроматографического анализа. Раствор готовили перед использованием.

Методика приготовления разведения рабочего стандартного образца перхлозона. Точную навеску субстанции перхлозона (около 0,1500 г) помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяли в 50 мл метанола и доводили до метки тем же растворителем. Аликвоту 25 мл помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят до метки тем же растворителем.

Методика приготовления разведения лекарственной формы теризидона. Точную навеску содержимого капсул теризидона (около 0,1000 г) помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, добавляли 1,5 мл диметилсульфоксида (ДМСО), 20-25 мл раствора ацетонитрил : вода (50:50), обрабатывали в УЗ ванне (15 мин.,  $T_{\text{комн.}}$ ) и доводили до метки тем же растворителем. Аликвоту 5 мл помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл доводили до метки раствором ацетонитрил: вода (50:50). Аликвоту суспензии объемом около 1 мл переносили в пробирку и центрифугировали (5 мин., 13400 оборотов/минуту). Супернатант использовали для хроматографического анализа. Раствор готовили перед использованием.

Методика приготовления разведения рабочего стандартного образца теризидона. Точную навеску субстанции теризидона (около 0,0100 г) помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, добавляли 1,5 мл диметилсульфоксида (ДМСО), 25 мл раствора ацетонитрил: вода (50:50), обрабатывали в УЗ ванне (15 мин,  $T_{\text{комн.}}$ ) и доводили до метки раствором ацетонитрил: вода (50:50).

## Результаты исследования и их обсуждение

В процессе подбора оптимальных условий хроматографирования (табл. 1) исследуемых веществ было учтено влияние различных факторов. С целью минимизации взаимодействий образцов с неподвижной фазой в виду наличия в структуре атомов азота, имеющих не поделенную электронную пару, использовался полимерный сорбент ProntoSIL-120-5 C18 AQ с гидрофильным эндкеппингом. Растворители, предлагаемые в качестве подвижной фазы, обладали высокой прозрачностью и не содержали примесей поглощающих УФ-излучение. Экспериментально подобранные оптимальные условия хроматографирования исследуемых веществ представлены в табл. 1.

Использование данных составов подвижной фазы обеспечивает получение симметричных пиков на хроматограмме (рис. 1-3), что подтверждают данные расчета коэффициента асимметрии пиков (не более 1,5). Подтверждение идентичности исследуемых веществ производилось по соответствию объемов удерживания исследуемых и стандартных растворов. Повышение точности определения достигалось расчетом спектральных отношений. Параметры пригодности хроматографической системы представлены в табл. 2.

Таблица 1. Оптимальные хроматографические условия определения рифабутина, перхлозона и теризидона

Хроматографический параметр	Рифабутин	Перхлозон	Теризидон
-----------------------------	-----------	-----------	-----------

Колонка	2×75 мм; ProntoSIL-120-5 C18 AQ	2×75 мм; ProntoSIL-120-5 C18 AQ	2×75 мм; ProntoSIL-120-5 C18 AQ
Состав подвижной фазы	Элюент А: Аммония ацетата раствор 0,02 М (рН 6,5); Элюент Б: Ацетонитрил	Элюент А: Аммония ацетата раствор 0,02 М (рН 6,5); Элюент Б: Ацетонитрил	Элюент А: 0,1% раствор трифторуксусной кислоты в воде; Элюент Б: 0,1% раствор трифторуксусной кислоты в ацетонитриле
Режим элюирования	изократический, 70% Б	изократический, 15% Б	изократический, 25% Б.
Скорость потока	150 мкл/мин	150 мкл/мин	150 мкл/мин
Температура термостата	35°C	35°C	35°C
Объем вводимой пробы	2 мкл	2 мкл	2 мкл
Длина волны	240	312	260

Таблица 2. Характеристики пригодности хроматографической системы.

Препарат	Площадь пика	Коэффициент асимметрии	Количество теоретических тарелок	Объем удерживания, мкл
Перхлозон	73,38	1,11	6630	698
Рифабутин	40,55	0,90	3716	902
Теризидон	25,72	1,0	2548	865

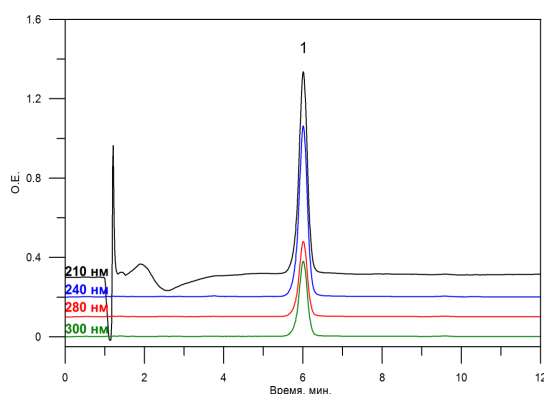


Рис. 1. Хроматограмма разведения рабочего стандартного образца рифабутина: пик 1 – рифабутин

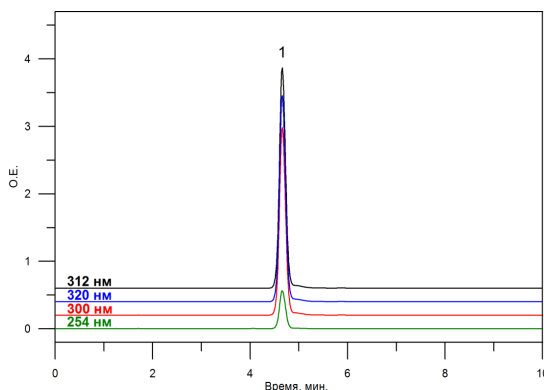


Рис. 2. Хроматограмма разведения рабочего стандартного образца перхлозона: пик 1 – перхлозон

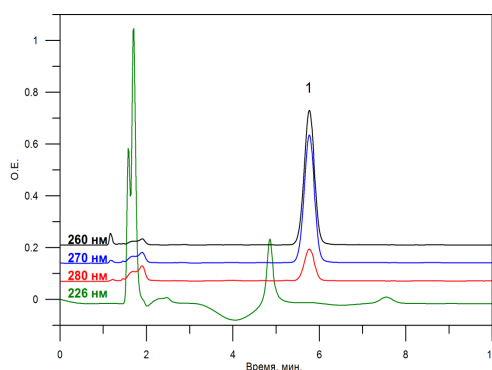


Рис. 3. Хроматограмма разведения рабочего стандартного образца теризидона: пик 1 – теризидон

Вышеописанные условия были использованы для количественной оценки лекарственных форм, содержащих определяемые вещества (табл. 3). Все полученные экспериментальные данные статистически обработаны, относительная ошибка определения не превышает 2%.

Таблица 3. Результаты количественного анализа содержания рифабутина, перхлозона и теризидона в лекарственных формах.

ГЛФ	Содержание, г	Серия	X, г	Метрологические характеристики (n=10, P=95%, t <sub>табл</sub> =2,26)
Фарбутин, капсулы	150 135-165	191118	0,1503	S <sup>2</sup> =6,23×10 <sup>-6</sup> ; S=0,0025; Sx=0,0019; Δx=0,0018; E,%=1,18; Sr=0,0166
		180621	0,1501	S <sup>2</sup> =5,43×10 <sup>-6</sup> ; S=0,0023; Sx=0,0017; Δx=0,0017; E,%=1,10; Sr=0,0155
		100321	0,1507	S <sup>2</sup> =4,01×10 <sup>-6</sup> ; S=0,002; Sx=0,0022; Δx=0,0013; E,%=0,95; Sr=0,0150
Перхлозон, таблетки покрытые оболочкой	200 190-210	41220	0,2009	S <sup>2</sup> =1,12×10 <sup>-5</sup> ; S=0,0033; Sx=0,0025; Δx=0,0024; E,%=1,19; Sr=0,0167
		41020	0,1999	S <sup>2</sup> =8,54×10 <sup>-5</sup> ; S=0,0029; Sx=0,0023; Δx=0,0021; E,%=1,04; Sr=0,0146
	400 380-420	31220	0,4036	S <sup>2</sup> =3,73×10 <sup>-5</sup> ; S=0,0061; Sx=0,0048; Δx=0,0044; E,%=1,08; Sr=0,0151
		60918	0,4033	S <sup>2</sup> =4,05×10 <sup>-5</sup> ; S=0,0064; Sx=0,0051; Δx=0,0045; E,%=1,13; Sr=0,0158
Локсидон, капсулы	150 135-165	10422	0,1499	S <sup>2</sup> =4,54×10 <sup>-6</sup> ; S=0,0021; Sx=0,0015; Δx=0,0015; E,%=1,02; Sr=0,014
		10022	0,1504	S <sup>2</sup> =3,82×10 <sup>-6</sup> ; S=0,0019; Sx=0,0015; Δx=0,00139; E,%=0,92; Sr=0,0129
	250 225-275	30422	0,2501	S <sup>2</sup> =1,33×10 <sup>-5</sup> ; S=0,0037; Sx=0,0024; Δx=0,0026; E,%=1,04; Sr=0,0146
		29522	0,2502	S <sup>2</sup> =1,55×10 <sup>-5</sup> ; S=0,0039; Sx=0,0026; Δx=0,0028; E,%=1,12; Sr=0,0157
	300 270-330	260219	0,3024	S <sup>2</sup> =3,25×10 <sup>-5</sup> ; S=0,0057; Sx=0,0044; Δx=0,0041; E,%=1,34; Sr=0,0189
		240519	0,3026	S <sup>2</sup> =2,74×10 <sup>-5</sup> ; S=0,0052; Sx=0,0042; Δx=0,0037; E,%=1,23; Sr=0,0173

Примечание: n – объем выборки, t<sub>табл</sub> – табличное значение критерия Стьюдента, при доверительной вероятности 95%,  $\bar{X}$  – среднее значение результата, S<sup>2</sup> – дисперсия, S – стандартное отклонение, Sx – стандартное отклонение среднего результата, Δx – полуширина доверительного интервала величины, E,% – относительная ошибка среднего результата, Sr – относительное стандартное отклонение

Работоспособность разработанных методик подтверждена в процессе валидации. Полученные данные не превышают допустимых значений и характеризуют такие валидационные параметры, как специфичность, линейность, правильность, прецизионность (табл. 4) [14].

Таким образом, анализ приведенных данных свидетельствует, что разработанные методики характеризуются селективностью и экспрессивностью, позволяют идентифицировать и количественно оценить содержание действующего вещества в лекарственных формах,

содержащих рифабутин, перхлозон и теризидон. Внедрение описанных методик в практику позволит снизить стоимость и трудоемкость анализа.

Таблица 4. Параметры валидационной оценки методик количественного определения перхлозона, рифабутина и теризидона

Критерии валидности	Допустимые значения	Полученные результаты		
		Перхлозон	Рифабутин	Теризидон
Специфичность	-	Специфична	Специфична	Специфична
Прецизионность: Сходимость	RSD $\leq$ 2,0%	1,51	1,32	1,72
Воспроизводимость	RSD $\leq$ 2,0%	1,94	1,89	1,97
Правильность	$t_{\text{выч}} < t_{\text{табл}}$ ( $t_{\text{табл}}=2,26$ )	1,86	1,10	1,57
Линейность	$r^2 \geq 0,990$	$r^2=0,9988$	$r^2=0,9996$	$r^2=0,9969$
Стабильность	Индивидуальна	В течение суток	В течение суток	В течение суток

## Заключение

В ходе исследований изучены особенности хроматографической оценки идентичности и количественного содержания противотуберкулезных лекарственных средств в субстанции и лекарственной форме с использованием отечественного оборудования..... Результаты, полученные по данным методикам, воспроизводимы и с помощью валидации подтверждена их пригодность для фармацевтического анализа.

## Литература (references)

1. Власов А.М., Башкатов Ю.М., Савченко А.Ю. и др. Определение перхлозона в плазме крови с использованием ВЭЖХ масс-спектрометрическим детектированием // Биомедицина. – 2011. – № 2. – С. 73-78. [Vlasov A.M., Bashkatova Ju.N. Savchenko A.Ju. i dr. *Biomedicina*. Biomedicine. – 2011. – N2. – P. 73-78. (in Russian)]
2. Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV издания. – URL: [https://femb.ru/record/pharmacopea\\_14](https://femb.ru/record/pharmacopea_14) [Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossiiskoi Federatsii XIV izdaniya. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV edition. – URL: <https://femb.ru/record/pharmacopea14> (in Russian)]
3. Денисюк Д.А., Сукачинская Н.В., Самко Г.Н. Фармакотерапия лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в Приднестровье // Сборник научных трудов по материалам V Международной научно-практической конференции «Фармакология разных стран», посвященной 85-летию кафедры Курского государственного медицинского университета и 10-летию Института международного образования Харбинского медицинского университета, 18-19 октября 2022. – Курск, 2022. – С. 105-111. [Denisjuk D.A., Sukachinskaja N.V., Samko G.N. *Sbornik nauchnyh trudov po materialam V Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii «Farmakologija raznyh stran», posvjashhennoj 85-letiju kafedry Kurskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta i 10-letiju Instituta mezhdunarodnogo obrazovaniya Harbinskogo medicinskogo universiteta, 18-19 oktjabrja 2022*. Collection of scientific papers on the materials of V The International scientific and practical conference «Pharmacology of different countries», dedicated to the 85th anniversary of the Department of Kursk State Medical University and the 10th anniversary of the Institute of International Education of Harbin Medical University, October 18-19, 2022. – Kursk, 2022. – P. 105-111. (in Russian)]
4. Косман В.М., Карлина М.В., Макарова М.Н. Опыт разработки биоаналитических методик методом ВЭЖХ с УФ-детектированием // Фармация. – 2020. – Т.69, №.3. – С. 23. [Kosman V.M., Karlina M.V., Makarova M.N. *Farmacija*. Pharmacia. – 2020. – V.69, N3. – P. 23. (in Russian)]

5. Нормативная документация ЛП-001899-070920 Перхлозон, таблетки, покрытые оболочкой 200 мг, 400мг [Normativnaja dokumentacija LP-001899-070920 Perhlozone, tabletki, pokrytye obolochkoj 200 mg, 400 mg. Normative document LP-001899-070920 Perhlozone, coated tablets 200 mg, 400mg (in Russian)]
6. Нормативная документация ЛП 002373-140214 Локсидон, капсулы 150 мг, 250 мг, 300 мг [Normativnaja dokumentacija LP 002373-140214 Loksidon, kapsuly 150 mg, 250 mg, 300 mg. Normative document LP 002373-140214 Loksidon, capsules 150 mg, 250 mg, 300 mg (in Russian)]
7. Нормативная документация ЛСР-005929/08-280708 Теризидон [Normativnaja dokumentacija LSR-005929/08-280708 Terizidone. Normative document LSR-005929/08-280708 Terizidone (in Russian)]
8. Нормативная документация ЛСР-007034/09-200919 Фарбутин, капсулы 150 мг [Normativnaja dokumentacija LSR-007034/09-200919 Farbutin, kapsuly 150 mg. Normative document LSR-007034/09-200919 Farbutin, capsules 150 mg (in Russian)]
9. Сюнякова Д.А. Особенности эпидемиологии туберкулеза в мире и в России в период 2015-2020 гг. Аналитический обзор // Социальные аспекты здоровья населения. – 2021. – Т.67, №3. – С. 11. [Sjunjakova D.A. // Social'nye aspekty zdorov'ja naselenija. Social Aspects of Health Population. – 2021. – V.67, N3. – P. 11. (in Russian)]
10. Фармакопейная статья предприятия ФС 001704-011117 Перхлозон [Farmakopejnaja stat'ja predprijatija FS 001704-011117 Perhlozone. Pharmacopoeia article of the company FS001704-011117 Perhlozone (in Russian)]
11. Фармакопейная статья предприятия ФС 000184-280911 Рифабутин [Farmakopejnaja stat'ja predprijatija FS 000184-280911 Rifabutine. Pharmacopoeia article of the company FS 000184-280911 Rifabutine (in Russian)]
12. Федорова Г.А., Кожанова Л.А., Полянская Е.М. Применение микроколоночной высокоэффективной жидкостной хроматографии в медицине // Вестник восстановительной медицины. – 2008. – Т.23, №1. – С.35-41. [Fedorova G.A., Kozhanova L.A., Poljanskaja E.M. Vestnik vosstanovitel'noj mediciny. Bulletin of Rehabilitation Medicine. – 2008. – V.23, N1. – P.35-41. (in Russian)]
13. Фомкин Ф. С. Влияние санкций на науку и научное импортозамещение в России //Международный журнал гуманитарных и естественных наук. – 2023. – Т.86, №11-3. – С. 179-185. [Fomkin F. S. Mezhdunarodnyj zhurnal gumanitarnyh i estestvennyh nauk. International Journal of humanities and natural sciences – 2023. – V. 86, N11-3. – P. 179-185. (in Russian)]
14. Эпштейн, Н. А. О требованиях к пригодности хроматографической системе при контроле качества лекарственных субстанций и препаратов методом ВЭЖХ // Химико-фармацевтический журнал – 2008. – Т.42, №11. – С.34-40. [Jepshtejn, N. A. Himiko-farmaceuticheskij zhurnal. Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2008. – V.42, N11. – P.34-40. (in Russian)]
15. Singh G., Srivastava A.K. High-performance liquid chromatography method validation and development strategy for rifabutin // International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. – 2018. – V.9, N9. – P. 3903-3907.

### Информация об авторах

Коновалова Светлана Сергеевна – аспирант кафедры фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: svetlanakonovalova987@yandex.ru

Илларионова Елена Анатольевна – доктор химических наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: illelena24@mail.ru

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 18.09.2023

Принята к печати 15.03.2024



УДК 615.453.8/578.8/616-056.3/616-001.4 3.4.1 Промышленная фармация и технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2024.1.30 EDN: SRTVRL

## ИССЛЕДОВАНИЕ АЛЛЕРГЕННОСТИ И РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ПЛАСТИН ЛЕКАРСТВЕННЫХ СЕКСТАФАГ®

© Ковязина Н.А., Николаева А.М.

Пермская государственная фармацевтическая академия, Россия, 614990, Пермь, ул. Полевая, 2

### Резюме

**Цель.** Оценить аллергенность и ранозаживляющее действие пластин лекарственных Секстафаг® на экспериментальной модели локализованной гнойной раны кожи.

**Методика.** Доклиническое исследование аллергенности пластин лекарственных Секстафаг® проводили с использованием теста накожных аппликаций на морских свинках и кроликах. Реакцию кожи учитывали ежедневно по шкале оценки кожных проб. Ранозаживляющее действие оценивали в сравнении с официальной мазью Левомеколь тензиометрическим методом на белых крысах (модель «линейной» асептической раны) и планиметрическим методом по фармакотерапевтической эффективности лечения кроликов породы Шиншилла (модель «линейной» гнойной раны).

**Результаты.** В тесте накожных аппликаций установлено, что пластины лекарственных препарат Секстафаг® не обладают аллергизирующими свойствами. Ежедневное нанесение пластин на депилированный участок кожи не вызывало у кроликов и морских свинок изменений кожного покрова. Клинические проявления (гиперемия, отек, шелушения, зуд, болезненная реакция при пальпации и пр.) у подопытных лабораторных животных за весь период эксперимента не наблюдались. Установлено, что при аппликации пластин лекарственных Секстафаг® по сравнению с мазью Левомеколь увеличивалась прочность рубца и уменьшалось количество инфекционных осложнений, сокращались сроки ранозаживления: индекс ускорения заживления ран при лечении пластинами лекарственными Секстафаг® по сравнению с мазью Левомеколь составлял 213,18%.

**Заключение.** В результате проведенных экспериментальных доклинических исследований выявлено, что пластины лекарственных Секстафаг® неаллергенны, обладают выраженным антибактериальным и ранозаживляющим действием.

**Ключевые слова:** аллергенность, бактериофаг, безопасность, гнойная рана, лечение, пластины лекарственные, ранозаживление, Секстафаг®

## STUDY OF ALLERGENICITY AND WOUND HEALING EFFECT OF SEXTAPHAG® DRUG PLATES Kovyazina N.A., Nikolaeva A.M.

Perm State Pharmaceutical Academy, 2, Poleyaya St., 614990, Perm, Russia

### Abstract

**Objective.** To evaluate allergenicity and wound healing effect of Sextafag® drug plates on an experimental model of localized purulent skin wound.

**Methods.** Preclinical study of allergenicity of Sextaphag® drug plates was carried out using a test of skin applications on guinea pigs and rabbits. The skin reaction was counted daily using the skin test evaluation scale. The wound healing effect was evaluated in comparison with the official Levomekol ointment by the tensiometric method on white rats (model of "linear" aseptic wound) and by the planimetric method on the pharmacotherapeutic effectiveness of treatment of Chinchilla rabbits (model of "linear" purulent wound).

**Results.** In the test of cutaneous applications it was established that the plates of the medicinal preparation Sextafag® have no allergizing properties. Daily application of the plates on the depilated skin area did not cause skin changes in rabbits and guinea pigs. Clinical manifestations (hyperemia, edema, peeling, itching, painful reaction at palpation, etc.) were not observed in laboratory animals during the whole period of the experiment. It was found that at application of Sextafag® medicinal plates in comparison with Levomekol ointment the scar strength increased and the number of infectious

complications decreased, wound healing time was reduced: the index of acceleration of wound healing at treatment with Sextafag<sup>®</sup> medicinal plates in comparison with Levomekol ointment was 213,18%.

**Conclusion.** As a result of experimental preclinical studies it was revealed that medicinal plates Sextafag<sup>®</sup> are non-allergenic, have a pronounced antibacterial and wound healing effect.

*Keywords:* allergenicity, bacteriophage, safety, purulent wound, treatment, medicinal plates, wound healing, Sekstafag<sup>®</sup>

## Введение

Проблема местного медикаментозного лечения гнойных ран является актуальной задачей современной фармакологии и хирургии. Количество пациентов с острыми гнойными заболеваниями мягких тканей не уменьшается и имеет тенденцию к росту, составляя до 35-40% от всего количества хирургических пациентов. С гнойно-воспалительными осложнениями связано до 42% летальных исходов хирургических вмешательств. Для лечения гнойной хирургической инфекции практической медициной используются противомикробные химиотерапевтические препараты, которые у 30% пациентов вызывают побочные реакции и осложнения – от аллергии до анафилактического шока с летальным исходом, оказывают токсическое действие на различные органы и системы [13]. Антибиотикотерапия приводит к изменению видового состава возбудителей инфекций, появлению полирезистентных штаммов микроорганизмов и генерализации инфекции, а также к изменению течения раневого процесса, к учащению хронических форм и рецидивов воспаления [6].

Одним из альтернативных методов воздействия на патогены, устойчивых к антибиотикам, является применение вирусов бактерий – бактериофагов, избирательно поражающих болезнетворные микроорганизмы. Антибактериальный эффект лечебно-профилактических препаратов бактериофагов обусловлен внедрением генома фага в бактериальную клетку с последующим его размножением и лизисом инфицированной клетки. Вышедшие во внешнюю среду в результате лизиса бактериофаги повторно инфицируют и лизируют другие бактериальные клетки, действуя до полного уничтожения патогенных бактерий в очаге воспаления. В условиях формирования полирезистентности микроорганизмов к антибиотикам интерес у клиницистов вызывают поливалентные комбинированные бактериофаги, содержащие несколько видов бактериофагов [16]. Высокая эффективность жидкого лекарственного препарата Секстафаг<sup>®</sup> (Пиобактериофаг поливалентный) наблюдалась при заживлении хирургических ран, осложненных развитием гнойной инфекции [9], при комплексной терапии больных с атопическим дерматитом [1], при лечении хронической анальной трещины [15], при профилактике послеоперационной раневой инфекции при ампутациях нижних конечностей [14], при хирургическом лечении парaproтезной инфекции эндопротеза тазобедренного сустава [10].

Перспективным направлением является разработка и применение ранозаживляющих средств на основе иммобилизованных бактериофагов, обладающих стимуляцией регенерации тканей, антибактериальной и дегидратационной активностями. Патогенетически обоснованными современными твердыми лекарственными формами для лечения гнойных раневых процессов являются аппликационные формы на основе полимеров медицинского назначения с включенными в них субстанциями природного и/или синтетического происхождения [12]. Нами разработан лекарственный препарат Секстафаг<sup>®</sup> (Пиобактериофаг поливалентный), пластины лекарственные с иммобилизованным комбинированным поливалентным бактериофагом на биodeградируемом полимере. Оригинальность разработанного состава и технологии Секстафаг<sup>®</sup> (Пиобактериофаг поливалентный), пластины лекарственные подтверждена патентом РФ №2677290 «Биodeградируемые пластины лекарственные и способ их получения».

В рамках фармацевтической разработки оригинального лекарственного средства одним из обязательных этапов доклинических исследований является оценка безопасности и эффективности. Безопасность кожного оригинального лекарственного препарата оценивают по показателю аллергенность. Эффективность лекарственного препарата характеризуется степенью положительного влияния лекарственного препарата на течение и продолжительность заболевания.

Целью работы являлась оценка аллергизирующих свойств и ранозаживляющего действия пластин лекарственных Секстафаг<sup>®</sup> (Пиобактериофаг поливалентный).

## Методика

Объекты исследования: 1) Пластины лекарственные с иммобилизованным комбинированным поливалентным препаратом Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный) на основе биодegradуемого полимера метилцеллюлозы, полученные согласно патенту РФ №2677290 «Биодegradуемые пластины лекарственные и способ их получения». Пластины лекарственные Секстафаг® размером 3×3 см, толщиной 0,5 см, эквивалентны 5 мл жидкого коммерческого препарата Секстафаг®. Специфическая (литическая) активность пластин, установленная по методу Аппельмана, по отношению к *Staphylococcus (aureus, epidermidis)*, *Streptococcus (pneumoniae, agalactiae, pyogenes)*, *Proteus (mirabilis, vulgaris)*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, энтеропатогенных *Escherichia coli*, составляла не менее 10-3. 2) Официальная мазь Левомеколь ФС 42-2922-98 (препарат-сравнения), которая широко применяется для лечения местной гнойной раневой инфекции.

Для проведения доклинических исследований использовали лабораторных животных: морских свинок альбиносов массой 250-300 г обоего пола в количестве 6 особей, кроликов породы Шиншилла массой 1500-1800 г обоего пола в количестве 16 особей, белых крыс-самцах популяции Wistar массой 180-220 г в количестве 18 особей. Условия карантинирования и содержания подопытных животных соответствовали действующим санитарным правилам ФЗ-И-ВР-03-308.3-В1-2584 «Карантинирование лабораторных животных» по устройству и оборудованию вивариев. Лабораторных животных распределяли по экспериментальным группам, используя рандомизацию [11].

Исследование безопасности разработанного препарата пластины лекарственные Секстафаг® по показателю аллергенность проводили *in vivo* в тесте накожных аппликаций согласно Методическим рекомендациям «Оценка алергизирующих свойств фармакологических средств» №98/300, Москва (1998) [2, 7, 8]. Эксперименты выполняли на лабораторных животных двух видов – морских свинок альбиносы в количестве 6 особей и кроликах породы Шиншилла в количестве 6 особей. Исследование сенсibiliзирующего действия препарата проводили путем 20 повторных накожных аппликаций на участок депилированной боковой поверхности туловища кроликов и морских свинок размером 3×3 см по 5 раз в неделю в дозе эквивалентной 5 мл жидкого препарата Секстафаг®. Оценку местно-раздражающего действия проводили путем 10 повторных накожных аппликаций. Исследование сенсibiliзирующего действия путем 20 повторных накожных аппликаций. В течение эксперимента проводили ежедневное наблюдение за лабораторными животными (заболеваемость и смертность), а также осмотр каждого лабораторного животного (поведение и общее состояние). Реакцию кожи учитывали ежедневно по шкале оценки кожных проб, представленной в табл. 1.

Табл. 1. Оценка кожной реакции на аппликацию исследуемого препарата

№	Клинические проявления	Баллы
1	видимой реакции нет	0
2	очаговая эритема по всему участку аппликации исследуемого препарата	1
3	сплошное бледно-розовое пятно или сливающаяся очаговая эритема (красные пятна на розовом фоне)	2
4	сплошная эритема с ярко-розовым или красным цветом кожи;	3
5	инфильтрация и отёк кожи (утолщение кожной складки) при наличии или отсутствии эритемы	4
6	эритема, выраженная инфильтрация, образование корочек	5

Лабораторные животные (белые крысы) распределяли по группам, используя при рандомизации в качестве основного критерия массу тела (отклонение значений массы тела в пределах группы не более 10 %). Количество животных в каждой экспериментальной группе – 6. Контрольная группа №1 – без лечения. Опытная группа №2 – лечение с использованием пластин лекарственных Секстафаг®. Опытная группа №3 – лечение официальной мазью Левомеколь (препарат-сравнения). Крысам под кратковременным эфирным наркозом производили линейный разрез кожи до подкожной клетчатки длиной 5 см и зашивали рану рядом узловых швов. В течение эксперимента проводили ежедневное наблюдение за лабораторными животными, осматривали каждого лабораторного животного (поведение и общее состояние). В контрольной группе №1 обработку ран не проводили. В опытных группах №2 и 3 ежедневно обрабатывали раны подопытных животных исследуемыми лекарственными препаратами. Животных умерщвляли на пятые и седьмые сутки после операции. Клиническое обследование трупов лабораторных

животных включало осмотр рубца на наличие инфекционных осложнений по гнойному отделяемому.

Для определения прочности рубца на разрыв линейной ушитой послеоперационной раны использовали ранотензиометрический способ [4]. Прочность рубца рассчитывали по формуле:

$$F = m \times g$$

, где: F – сила разрыва рубца, Н; m – масса груза, необходимая для разрыва рубца; g – ускорение свободного падения, м<sup>2</sup>/с.

Моделирование ранозаживляющего действия планиметрическим методом на модели «линейной» гнойной инфицированной раны. Лабораторным животным кроликам породы Шиншилла массой в количестве 10 особей депилировали боковую поверхность кожи площадью 10×5 см. Гнойно-воспалительную рану моделировали в асептических условиях под местным наркозом раствором новокаина 0,5% для инъекций путем разреза кожи длиной 2 см, формирования подкожного кармана с введением 1 мл тест-культуры – штамм *Staphylococcus aureus* с концентрацией 10<sup>9</sup> микробных тел (концентрация определялась по стандарту мутности). Края раны ушивались полисорбом 00. Через 48 ч. после введения тест-культуры у экспериментальных животных формировалось гнойное воспаление мягких тканей, характеризующееся отеком краев раны, гиперемией с обильным гнойным отделяемым (рис. 1).

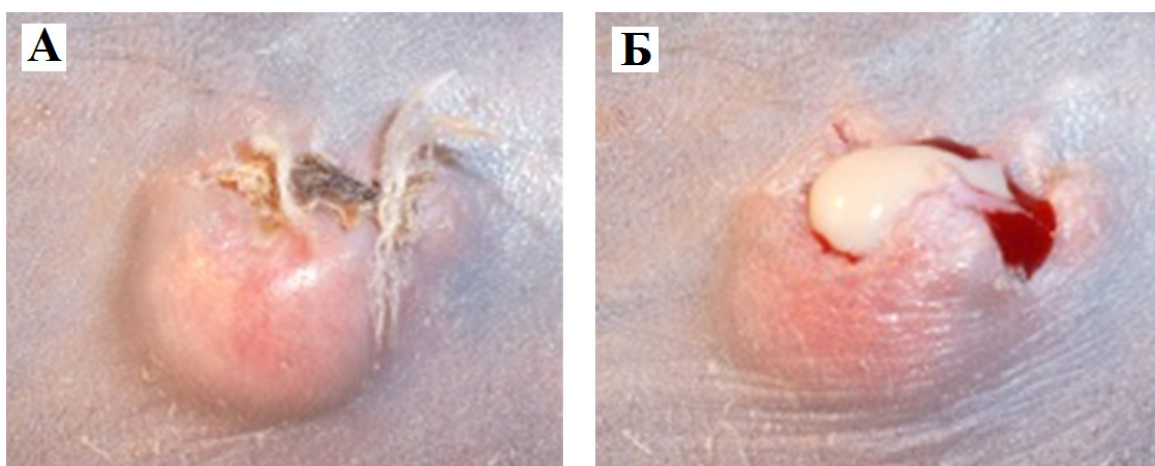


Рис. 1. Моделирование гнойно-воспалительного процесса (А – до снятия шва, Б – после снятия шва), увеличение объектива – 1X

Исходные раны выглядели следующим образом: отмечалась гиперемия, отек окружающих тканей и краев ран, наблюдалось обильное гнойное отделяемое (рис. 1.Б). После удаления швов рану обрабатывали изотоническим раствором натрия хлорида и удаляли некротические ткани.

Лабораторных животных (кроликам породы Шиншилла) распределяли по группам (по 5 особей в группе). Опытная группа №1 – лечение проводили путем обработки ран изотоническим раствором натрия хлорида и накладывания биodeградируемых пластин лекарственных Секстафаг®. Опытная группа №2 – лечение путем обработки ран изотоническим раствором натрия хлорида и накладывания стерильной повязки с официальной мазью Левомеколь (препарат-сравнения). Аппликации исследуемых препаратов наносили каждые 2 суток, продолжительность лечения и наблюдения составила 22 суток.

Оценка фармакотерапевтической эффективности лечения в экспериментальных группах проводилась методом сравнительного наблюдения и планиметрического анализа.

Метод сравнительного наблюдения позволяет визуально оценить фармакотерапевтическую эффективность лечения в экспериментальных группах путем систематического осмотра состояния раневой поверхности и окружающих тканей (гнойное отделяемое, экссудация, перифокальное воспаление, грануляция, краевая эпителизация, рубцевание). Метод сравнительного наблюдения даёт возможность сравнения динамики уменьшения признаков воспаления, появления и быстроты регенерационных процессов.

Планиметрический анализ позволяет расчетным способом оценить фармакодинамику *in vivo* изменения площади ран и скорости заживления раневой поверхности (тест Л.Н. Поповой) [5]. Скорость уменьшения площади ран (V) рассчитывали по формуле:

$$V = \frac{S - St}{t}$$

, где: S – площадь раны исходная, St – площадь раны через t дней, t – количество дней наблюдения.

Индекс ускорения заживления ран (Iv) по сравнению с препаратом сравнения рассчитывали по формуле:

$$Iv = \frac{V_{\text{ср исследуемый препарат}}}{V_{\text{ср эталон сравнения}}} \times 100\%$$

Статистическую обработку результатов проводили и анализировали методами вариационной статистики в соответствии с ОФС.1.1.0013 «Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний». Достоверность различий между группами оценивали с помощью t – критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  [3]. Результаты статистической обработки многократных измерений одного показателя представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Компьютерная обработка проводилась с использованием электронных таблиц «Excel» и программы «Biostat» для Windows, версия 4.03.

## Результаты исследования и их обсуждение

В рамках фармацевтической разработки референтного кожного лекарственного препарата – пластины лекарственные Секстафаг®, одним из этапов доклинических исследований являлась оценка аллергических реакций на введение препарата.

В тесте кожных аппликаций установлено, что ежедневное нанесение на депилированный участок кожи препарата не вызывало у кроликов и морских свинок изменений кожного покрова. Клинические проявления местно-раздражающего действия (гиперемия, отек, шелушения, зуд и пр.) у подопытных лабораторных животных за весь период эксперимента не наблюдались. Болезненная реакция у животных при пальпации выстриженных участков кожи отсутствовала. При нанесенных 20 аппликациях композиции сенсибилизация у кроликов и морских свинок не проявилась. Степень аллергизирующего действия, определенная по верифицированной 5-бальной шкале, была равна 0.

Таким образом, в результате изучения аллергенного действия препарата показано, что пластины лекарственные Секстафаг® не обладают аллергизирующими свойствами в тесте кожных аппликаций у лабораторных животных.

На следующем этапе работы изучали влияние пластин лекарственных с иммобилизованным бактериофагом на заживление линейных кожных ран у экспериментальных животных (белые крысы). В качестве эталона сравнения использовали мазь Левомеколь, широко применяемую для лечения местной гнойной инфекции.

Результаты исследования ранозаживляющего действия пластин лекарственных Секстафаг® тензиометрическим методом на модели линейной асептической раны у лабораторных животных представлены в табл. 2.

Таблица 2. Ранозаживляющее действие лекарственного препарата Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный), пластины лекарственные

Группа животных, n=6	Сила разрыва рубца, Н		Количество инфекционных осложнений, %
	На 5 сутки	На 7 сутки	
1. Контроль – без лечения	225,0±11,5	493,3±15,4	83,3
2. Опытная – лечение мазью Левомеколь	366,7±19,*	681,6±21,*	33,3
3. Опытная – лечение пластинами лекарственными Секстафаг®	398,3±14,*	711,7±15,*	0

Примечание: \* – достоверно относительно контроля  $p < 0,05$  по t критерию Стьюдента

Пластины лекарственные Секстафаг® и официальная мазь Левомеколь в сравнении с контролем обладают выраженной фармакотерапевтической эффективностью ранозаживления. В сравниваемых опытных группах относительно контроля выявлены достоверные различия по силе разрыва рубца ( $p < 0,05$ ). Количество инфекционных осложнений в контрольной группе без лечения составило 83,3%, в опытной группе с местным лечением ран официальной мазью Левомеколь – 33,3%. В опытной группе при аппликации пластин лекарственных Секстафаг® инфекционные осложнения отсутствовали.

Исследование ранозаживляющего действия на модели «линейной» гнойной раны у лабораторных животных показало, что перед началом лечения инфицированных ран кожи у кроликов наблюдали беспокойство, перифокальное воспаление и болезненность тканей, обильное выделение гнойно-гнилостного экссудата. В процессе фармакотерапии происходило очищение поверхности раны от гнойно-некротических масс, купировалось перифокальное воспаление, появлялись грануляции и начиналась краевая эпителизация (рис. 2). Пластины лекарственные Секстафаг® через 2 суток после наложения полностью биodeградировали. Аппликации с мазью Левомеколь прилипали к ране и при смене марлевой повязки происходило травмирование регенерирующих тканей.

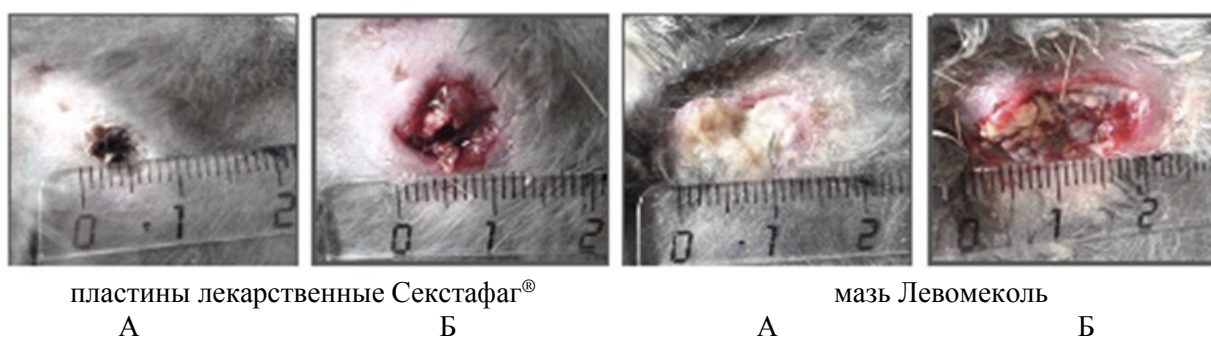


Рис. 2. Клиническая картина ран после 2-х суток фармакотерапии (А – после снятия повязки; Б – после обработки 0,9% раствором натрия хлорида), увеличение объектива – 1X

Результаты сравнительного наблюдения по динамике изменения клинических показателей раневого процесса экспериментальных образцов биodeградируемых пластин лекарственных, содержащих комплексный поливалентный препарат Секстафаг® и препарата-аналога Левомеколь мази в опытах *in vivo* на экспериментальной модели локализованной гнойной раны у кроликов, инфицированной полирезистентным штаммом стафилококка золотистого представлена в табл. 3.

Табл. 3. Клиническая характеристика течения раневого процесса у кроликов с моделированной гнойной раной

Исследуемый клинический признак	Сравниваемые опытные группы		P
	№1 с применением пластин лекарственных Секстафаг®, n=6	№2 с применением мази Левомеколь, n=6	
I фаза воспаления			
Продолжительность перифокального воспаления, сут.	3,86±0,23	12,75±0,37	<0,05
Продолжительность гнойного отделяемого, сут.	4,00±0,38	13,75±0,31	<0,05
Продолжительность экссудации, сут.	5,75±0,25	16,25±0,45	<0,05
II фаза пролиферации			
Появление грануляции, сут.	2,25±0,25	6,25±0,39	<0,05
III фаза заживления			
Начало краевой эпителизации, сут.	4,5±0,33	11,75±0,37	<0,05
Образование рубца, сут.	9,7±1,6	21,3±0,4	<0,05

Местное лечение ран мазью Левомеколь сопровождалось выраженном отеком, гнойным отделяемым и болезненностью в течение 16,25±0,45 суток после начала эксперимента. В дальнейшем с развитием грануляционной ткани и заживления раны воспалительные процессы стихали, а интенсивность регенеративных процессов возрастала. Появление краевой эпителизации

у животных происходило к  $11,75 \pm 0,37$  суткам. Дефект оказывался полностью эпителизированным на  $21,3 \pm 0,4$  сутки, в подлежащих тканях формировался гипертрофический рубец.

При аппликации пластин лекарственных Секстафаг® по сравнению с эталоном сравнения (мазь Левомеколь) сокращались сроки течения фаз раневого процесса: I фаза воспаления – продолжительность перифокального воспаления в 3,4 раза ( $3,86 \pm 0,23$  сут. и  $12,75 \pm 0,37$  сут. соответственно), продолжительность гнойного отделяемого в 3,4 раза ( $4,00 \pm 0,38$  сут. и  $13,75 \pm 0,31$  сут. соответственно), продолжительность экссудации в 2,8 раза ( $5,75 \pm 0,25$  сут. и  $16,25 \pm 0,45$  сут. соответственно); II фаза пролиферации – появление грануляции в 2,8 раза ( $2,25 \pm 0,25$  сут. и  $6,25 \pm 0,39$  сут. соответственно); III фаза заживления – начало краевой эпителизации в 2,6 раза ( $4,5 \pm 0,33$  сут. и  $11,75 \pm 0,37$  сут. соответственно), образование рубца в 2,2 раза ( $9,7 \pm 1,6$  сут. и  $21,3 \pm 0,4$  сут. соответственно).

При оценке клинических признаков раневого процесса отмечена положительная динамика ранозаживления в опытной группе с применением пластин лекарственных Секстафаг®. В сравниваемых опытных группах выявлены достоверные различия по клиническим признакам течения раневого процесса первой фазы воспаления, второй фазы пролиферации и третьей фазы заживления ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, применение пластин лекарственных Секстафаг® способствовало ускорению динамики прохождения фаз раневого процесса в 2,2-3,4 раза в сравнении с лечением официальной мазью Левомеколь, что подтверждает их высокую эффективность и предопределяет рациональность в лечении гнойных ран.

Общий срок заживления раны определяется скоростью течения репаративно-регенеративного процесса, направленного на постепенное уменьшение раневой поверхности вплоть до ее полного закрытия. В связи с этим, об эффективность ранозаживляющего действия препарата оценивали по темпам уменьшения площади поверхности раны. Фармакодинамика раневого процесса по показателям площадь раны и скорость заживления ран в зависимости от срока лечения представлена в табл. 4.

Табл. 4. Фармакодинамика заживления раневых дефектов

Сроки наблюдения за животными, сут.	Сравниваемые группы			
	Опытная группа №1 с применением пластин лекарственных Секстафаг®, n=6		Опытная группа №2 с применением мази Левомеколь, n=6	
	S, %	V, %/сут	S, %	V, %/сут
2	$54,00 \pm 1,00$	23,00	$70 \pm 1,12$	15,00
4	$30 \pm 0,78$	17,50	$56 \pm 0,80$	11,00
6	$17 \pm 0,27$	13,83	$44 \pm 0,62$	9,33
8	$2 \pm 0,01$	12,25	$38 \pm 0,41$	7,75
10	Заживление	10,00	$34 \pm 0,40$	6,60
12	-	-	$32 \pm 0,35$	5,67
14	-	-	$30 \pm 0,32$	5,00
16	-	-	$24 \pm 0,24$	4,75
18	-	-	$16 \pm 0,18$	4,67
20	-	-	$7 \pm 0,01$	4,65
22	-	-	Заживление	4,55

Исходные экспериментальные раны у всех лабораторных животных были сопоставимы. В ходе эксперимента наблюдали постепенное уменьшение площади ран в обеих группах в сравнении с предыдущим измерением. В опытной группе №1 репаративно-регенеративные процессы были стабильно высокими на протяжении всего срока наблюдения, что указывает на активность пластин лекарственных Секстафаг® в первую, вторую и третью фазу раневого процесса. В опытной группе №2 наиболее высокие темпы репаративно-регенеративных процессов отмечались в ранние сроки, что указывает на максимальную активность официальной мази Левомеколь в первую фазу раневого процесса. При лечении пластинами лекарственными Секстафаг® полное ранозаживление наблюдалось на 10 сутки, а при лечении мазью Левомеколь – на 22 сутки. Скорость заживления ран в опытной группе №1 в 1,5-1,6 раза выше, чем в опытной группе №2. Индекс ускорения заживления ран при терапии пластинами лекарственными Секстафаг® по сравнению с группой, в которой животных лечили препаратом мазью Левомеколь, составил 213,18%.

Таким образом, пластины лекарственные с иммобилизированным комбинированным поливалентным препаратом Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный) на биodeградируемом полимере обладают выраженным ранозаживляющим и антибактериальным действием при терапии гнойно-воспалительных ран.

## Заключение

Доклинические исследования в тесте накожных аппликаций показали, что пластины лекарственные Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный) не обладают аллергизирующими свойствами, а также способствуют сокращению основных фаз течения раневого процесса в 2,2-3,4 раза, более эффективно сокращают переход первой фазы раневого процесса во вторую фазу, повышают скорость заживления ран в 1,5-1,6 раза по сравнению с лечением официальной мазью Левомеколь. Индекс ускорения заживления ран составляет 213,18 %. Экспериментальные данные свидетельствуют, что использование биodeградируемых покрытий с комбинированным бактериофагом Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный) в качестве ранозаживляющих средств – перспективное направление современной медицины при лечении инфицированных ран, ожогов, язв, абсцессов.

## Литература (references)

1. Абдрахманова Г.Ж., Ягофаров Ф.Ф., Козубаева Д.Б., Кудайбергенова Н.К. Современные методы лечения атопического дерматита бактериофагами // Наука о жизни и здоровье. – 2019. – №4. – С. 45-49. [Abdrahmanova G.Zh., Jagofarov F.F., Kozubaeva D.B., Kudajbergenova N.K. *Nauka o zhizni i zdorov'e*. Life and Health Science. – 2019. – N4. – P. 45-49. (in Russian)]
2. Адо А.Д. Общая аллергология.– М: Медицина, 1978. – 462 с. [Ado A.D. *Obshhaja allergologija*. General allergology. – Moscow: Medicine, 1978. – 462 p. (in Russian)]
3. Баврина А.П. Современные правила применения параметрических и непараметрических критериев в статистическом анализе медико-биологических данных применения статистических критериев // Медицинский Алфавит. – 2021. – № 1(66). – С. 64-73. [Bavrina A.P. *Medicinskij Alfavit*. Medical Alphabet. – 2021. – N1(66). – P. 64-73. (in Russian)]
4. Горбунов С.М., Заиконникова И.В., Абдрахманова Н.Г. Устройство для определения прочности на разрыв заживающих ран // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов в эксперименте и клинике. – Йошкар-Ола, – 1979. – С. 100-104. [Gorbunov S.M., Zaikonnikova I.V., Abdrahmanova N.G. *Farmakologicheskaja reguljacija regeneratoryh processov v jeksperimente i klinike*. Pharmacological regulation of regenerative processes in experiment and clinic. – Yoshkar-Ola, – 1979. – P. 100-104. (in Russian)]
5. Даценко Б. М., Бирюкова С. В., Тамм Т. И. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению лекарственных препаратов для местного лечения гнойных ран (МЗ СССР Фармакологический Комитет). – Москва, 1989. – 46 с. [Dacenko B. M., Birjukova S. V., Tamm T. I. *Metodicheskie rekomendacii po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju lekarstvennyh preparatov dlja mestnogo lechenija gnojnyh ran (MZ SSSR Farmakologicheskij Komitet)*. Methodical recommendations for experimental (preclinical) study of drugs for local treatment of purulent wounds (USSR Ministry of Health Pharmacological Committee). – Moscow, 1989. – 46 p. (in Russian)]
6. Мамчик Н.П., Батищева Г.А., Габбасова Н.В., Беличенко Н.С., Колесник В.В., Косинова Н.М. Микробный пейзаж и уровень антибиотикорезистентности раневого отделяемого пациентов городского скорпомощного стационара // Медицинский альманах. – 2016. – №3(43). – С. 11-14. [Mamchik N.P., Batishheva G.A., Gabbasova N.V., Belichenko N.S., Kolesnik V.V., Kosinova N.M. *Medicinskij al'manah*. Medical Almanac. – 2016. – N3(43). – P. 11-14. (in Russian)]
7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под редакцией Миронова А.Н. – М.: Гриф и К. – 2012. – 944 с. [Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskijh issledovanij lekarstvennyh sredstv. Chast' pervaja / pod redakciej Mironova A.N. Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products. – Moscow: Vulture & Co. – 2012. – 944 p. (in Russian)]
8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ Минздрава РФ / Под общей редакцией чл.-корр. РАМН, проф. Р.У. Хабриева. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», – 2005. – 828 с. [Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskijh veshhestv Minzdrava RF. Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances Ministry of Health of the Russian Federation – Moscow: OJSC "Publishing house "Medicine", – 2005. – 828 p. (in Russian)]



9. Салмина Т.А., Цыгипало А.И., Шкода А.С. Опыт применения Пиобактериофага поливалентного очищенного для лечения гнойных ран при длительном и неэффективном лечении антибактериальными препаратами // Трудный пациент. – 2016. – Т.14, №10–11. – С. 23–29. [Salmina T.A., Cygipalo A.I., Shkoda A.S. *Trudnyj pacient. Difficult patient.* – 2016. – V.14, N10–11, – P. 23–29. (in Russian)]
10. Самохин А.Г., Фёдоров Е.А., Козлова Ю.Н., Тикунова Н.В., Павлов В.В., Морозова В.В., Кретьен С.О. Применение литических бактериофагов при хирургическом лечении парапротезной инфекции эндопротеза тазобедренного сустава (пилотное исследование) // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №6. URL:<http://science-education.ru/ru/article/view?id=25851>. [Samohin A.G., Fjodorov E.A., Kozlova Ju.N., Tikunova N.V., Pavlov V.V., Morozova V.V., Kret'en S.O. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija.* Modern problems of science and education. – 2016. – N6. URL:<http://science-education.ru/ru/article/view?id=25851>. (in Russian)]
11. Селезнева А.И., Макарова М.Н., Рыбакова А.В. Методы рандомизации животных в эксперименте // Международный вестник ветеринарии. – 2014. – №2. – С. 84 – 89 [Selezneva A.I., Makarova M.N., Rybakova A.V. *Mezhdunarodnyj vestnik veterinarii.* International Veterinary Gazette. – 2014. – N2. – P. 84 – 89. (in Russian)]
12. Приказ Минздрава России от 27.07.2016 N 538н "Об утверждении Перечня наименований лекарственных форм лекарственных препаратов для медицинского применения", Москва. – 2016. [*Prikaz Minzdrava Rossii ot 27.07.2016 N 538n "Ob utverzhenii Perechnja naimenovanij lekarstvennyh form lekarstvennyh preparatov dlja medicinskogo primenenija"*, Moscow. – 2016. (in Russian)]
13. Третьяков А.А., Петров С.В., Неверов А.Н., Щетинин А.Ф. Лечение гнойных ран // Новости хирургии. – 2015. – №6 (23). – С. 680-687. [Tret'jakov A.A., Petrov S.V., Neverov A.N., Shhetinin A.F. *Novosti hirurgii.* Surgery News. – 2015. N6(23). – P. 680-687. (in Russian)]
14. Фоминых Е.М., Низовой А.В., Исламов Р.Н., Самойлов О.А. Поливалентный бактериофаг в профилактике инфекций послеоперационного периода при ампутациях нижних конечностей // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 7 (121). – С. 150 – 154. [Fominyh E. M., Nizovoj A.V., Islamov R.N., Samojlov O.A. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* Kuban Scientific Medical Bulletin. – 2010. – N7(121). – P. 150 – 154. (in Russian)]
15. Хадиятов И.И., Адиев Р.Ф., Насибуллин И.М. и др. Экспериментальное применение повязки «Пемафом» и поливалентного Пиобактериофага «Секстафаг» при лечении хронической анальной трещины // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т.9. №3. С. 78-81. [Hadijatov I.I., Adiev R.F., Nasibullin I.M. i dr. *Medicinskij vestnik Bashkortostana.* Medical Bulletin of Bashkortostan. – 2014. – V.9, N3. – P. 78-81. (in Russian)]
16. Zurabov F., Zhilenkov E. Characterization of four virulent *Klebsiella pneumoniae* bacteriophages, and evaluation of their potential use in complex phage preparation // *Virology Journal* volume 18. – 2021. – V.9. – P. 12-16.

#### Информация об авторах

Ковязина Наталья Анатольевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: natanat.pgfa@gmail.com

Николаева Алевтина Максимовна – доктор биологических наук, профессор кафедры промышленной технологии с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: nikolaeva.alla@gmail.com

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.12.2023

Принята к печати 15.03.2024

УДК 615.322:574.2

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.1.31 EDN: VGWFZK

**ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ НАКОПЛЕНИЯ ПРИРОДНЫХ И ТЕХНОГЕННЫХ РАДИОНУКЛИДОВ ЛЕКАРСТВЕННЫМ РАСТИТЕЛЬНЫМ СЫРЬЕМ ЦЕНТРАЛЬНОГО ЧЕРНОЗЕМЬЯ**

© Дьякова Н.А.

*Воронежский государственный университет, Россия, 394006, Воронеж, Университетская площадь, 1**Резюме*

**Цель.** Исследование закономерностей накопления наиболее значимых искусственных и естественных радионуклидов на примере лекарственного растительного сырья, заготовленного в Воронежской области.

**Методика.** На основе травы горца птичьего, 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 «РАДЭК» 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.** Все исследуемое лекарственное растительное сырье соответствует существующим требованиям радиационной безопасности (первая группа). Корреляционный анализ удельной активности природных и техногенных радионуклидов в почве и траве горца птичьего показал наличие тесной взаимосвязи между данными числовыми показателями, что подтвердило преимущественное транспочвенное их загрязнение. При увеличении удельной активности стронция-90, цезия-137, тория-232, калия-40, радия-226 в почве возрастала их удельная активность в траве горца птичьего. Для травы горца птичьего, произрастающей в Воронежской области, отмечено интенсивное аккумулятивное из верхних слоев почв цезия-137 и калия-40.

**Заключение.** Детальный анализ зависимости рассчитанных коэффициентов накопления природных и техногенных радиоизотопов в траве горца птичьего позволил отметить тенденции к снижению их при увеличении удельной активности радионуклида в почве, что говорит о наличии физиологических механизмов регуляции поступления их в растение. Впервые выявленные в результате исследования закономерности и математические зависимости накопления техногенных и природных радионуклидов в траве горца птичьего позволяют прогнозировать особенности загрязнения растительного сырья данными экотоксикантами.

*Ключевые слова:* горец птичий, Воронежская область, стронций-90, цезий-137, торий-232, калий-40, радий-226

**INVESTIGATION OF PATTERNS OF ACCUMULATION OF NATURAL AND MAN-MADE RADIONUCLIDES BY MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS OF THE CENTRAL BLACK EARTH REGION**

Dyakova N.A.

*Voronezh State University, 1, University Square, 394006, Voronezh, Russia**Abstract*

**Objective.** The purpose of the study is to study the patterns of accumulation of the most significant artificial and natural radionuclides on the example of medicinal plant raw materials harvested in the Voronezh region.

**Methods.** Based on the grass of the bird mountain, 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.

**Results.** All investigational medicinal herbal raw materials meet the existing radiation safety requirements (group one). Correlation analysis of the specific activity of natural and man-made radionuclides in the soil and grass of the bird mountain showed the presence of a close relationship between these numerical indicators, which confirmed their predominant transposed pollution. 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 grass of the bird mountain increased. For the grass of the bird mountain growing in the Voronezh region, intensive accumulation from the upper layers of cesium-137 and potassium-40 soils was noted.

**Conclusion.** A detailed analysis of the dependence of the calculated accumulation coefficients of natural and man-made radioisotopes in the grass of the bird mountain made it possible to note trends towards their decrease with an increase in the specific activity of radionuclide in the soil, which indicates the presence of physiological mechanisms for regulating their entry into the plant. For the first time, the patterns and mathematical dependencies of the accumulation of technogenic and natural radionuclides in the grass of the bird mountain revealed as a result of the study make it possible to predict the peculiarities of contamination of plant raw materials with these ecotoxicants.

**Keywords:** *Polygonum aviculare* L., Voronezh region, strontium-90, cesium-137, thorium-232, potassium-40, radium-226

## Введение

Радионуклиды в настоящий момент к наиболее опасным экотоксикантов, в силу их высокой устойчивости, широкого распространения, способности к биогенным миграциям и кумуляции в живых организмах. Лекарственное растительное сырье (ЛРС) и препараты на его основе не являются важными источниками поступления радиоизотопов в организм человека. Однако учитывать особенности накопления в растительном сырье радионуклидов необходимо, так как некоторые растения способны проявлять способность к аккумуляции данных экотоксикантов, как техногенного (цезия-137 (Cs-137), стронций-90 (Sr-90)), так и природного происхождения (торий-232 (Th-232), радий-226 (Ra-226), калий-40 (K-40)), активно мигрирующие по биологической цепи «почва → ЛРС → лекарственный препарат → организм человека» [13, 16]. Преимущественным источником поступления в окружающую среду техногенных радиоизотопов являются атомные электростанции, хранилища радиоактивных отходов, предприятия по их переработке, ввиду того, что они являются продуктом распада ядер урана. Природные радионуклиды обязательно присутствуют во всех объектах живой и неживой природы, распределены на Земле относительно равномерно и никак не связаны с антропогенным воздействием и техногенными катастрофами [4, 17].

Работы, касающиеся оценки качества ЛРС Воронежской области, относящегося к стратегически важным районам растениеводства, в настоящее время имеются единичны и несистематизированы. В предшествующих отечественных и зарубежных эколого-гигиенических исследованиях качества ЛРС показана различная тропность лекарственных растений к аккумуляции поллютантов из почв, приводимые данные сильно разнятся, что может быть связано с особенностями почв, а также способностью растениями избирательно накапливать необходимые биогенные элементы и тормозить избыточную аккумуляцию фитотоксичных веществ [2-4, 7-9, 14, 15]. Почвы Воронежской области преимущественно представлены черноземами, отличающимися высокими концентрациями глины, гумуса и прочих органических веществ, что обуславливает значительную ёмкость поглощения радионуклидов и их прочную абсорбцию. Поэтому содержание радиоизотопов в черноземных почвах всегда относительно более высокое, чем серых лесных, красноземных или в подзолистых почвах [5].

Одним из оптимальных объектов эколого-фармакогностических исследований является горец птичий (*Polygonum aviculare* L. (syn. *Polygonum monspeliense* C.Thiébaud ex Pers., *Polygonum heterophyllum* L.)) - однолетнее травянистое растение, синантропный евроазиатский вид, широко распространен в лесной и степной зонах Европы, Азии и Северной Америки. Относится к рудеральным видам, устойчив к вытаптыванию. Хорошо формирует заросли на уплотненных почвах. Часто встречается по берегам рек, пустырям, вытоптаным полям, во дворах, при дорогах, на засорённых местах [6, 11].

Трава горца птичьего обладает капилляроукрепляющей, антиоксидантной, нефролитической, диуретической, гипотензивной, противовоспалительной, спазмолитической, кровоостанавливающей, гастропротективной, фунгицидной, антибактериальной, противовирусной, противоопухолевой, гепатопротекторной, желчегонной, гипогликемической, тонизирующей

активностью. Важнейшей группой БАВ являются флавоноиды (до 9,5 %), представленные более 30 гликозидами, агликонами которых являются кемпферол, мирицетин, кверцетин, рамнетин. Горец птичий содержит от 0,5% до 4,9 % дубильных веществ (катехины и глюкоктанины), фенолкарбоновые кислоты (производные бензойной, кофейной, хлорогеновой, кумаровая, коричной кислот), антраценпроизводные, следы эфирного масла, смолы, горечь, слизь, жиры, углеводы, до 1 % кремнийорганических соединений (водорастворимых – до 0,2 %), до 1% аскорбиновой кислоты, витамины Е, К, каротины (до 0,4%), макро- и микроэлементы (калий, магний, кремний, железо, медь, хром и др.) [6, 7, 9, 11, 12, 15].

Повсеместное произрастание, богатый химический состав и высокая способность к накоплению различных элементов из почв делают горец птичий перспективным растительным объектом для проведения эколого-гигиенических исследований, что неоднократно было использовано различными авторами. К настоящему времени подробно изучены особенности накопления тяжелых металлов и мышьяка в траве горца птичьего [6, 10, 12, 14]. При примере лекарственного растительного сырья, заготовленного на территории Воронежской области показано, что трава горца птичьего способна избирательно концентрировать некоторые тяжелые металлы, входящие в активные центры ферментных систем (например, такие как медь и цинк), в том случае, если их содержание в окружающей среде ниже некоторого жизненно важного уровня; при значительном же содержании данных элементов в почвах, растение также физиологически блокировало их поступление в листья. Данный факт свидетельствует, что для горца птичьего в условиях антропогенной нагрузки в результате действия отбора в условиях техногенного загрязнения внешней среды и проявления адаптации к этим условиям происходит формирование эдафотипа [7].

Особенности накопления радионуклидов для горца птичьего изучены гораздо меньше. Исследования по сравнительному анализу накопления радионуклидов в растениях, проводимые на примере 31 вида, произрастающего в Белгородской области, показали относительно высокое накопление Cs-137 в надземной части горца птичьего (до 121 Бк/кг) [10]. Таким образом, данные по особенностям накопления наиболее значимых техногенных радиоизотопов в траве горца птичьего весьма немногочисленны и неоднозначны, а данные по накоплению природных радиоизотопов вообще отсутствуют, что делает настоящее исследование актуальным.

Цель исследования – изучение закономерностей аккумуляции радиоизотопов природного и техногенного происхождения в лекарственном растительном сырье на примере травы горца птичьего (*Polygonum aviculare* L.), заготовленной в Воронежской области.

## Методика

Для заготовки образцов использовали разные с точки зрения антропогенного воздействия территории Воронежской области: промышленные предприятия (рис. 1: 23, 24, 28); теплоэлектроцентраль (рис. 1: 27); атомная электростанция (рис. 1: 8); аэропорт (рис. 1: 30); улица г. Воронежа (рис. 1: 31); высоковольтные линии электропередач (рис. 1: 9); водохранилище (рис. 1: 29); городские населенные пункты (Борисоглебск (рис. 1: 25), Калач (рис. 1: 26)); зона месторождения медно-никелевых руд (рис. 1: 4); зоны загрязнения в результате аварии на Чернобыльской АЭС (рис. 1: 5-7); районы активной сельскохозяйственной деятельности (рис. 1: 10-22); дороги разной степени загруженности (трасса М4 (рис. 1: 32, 34), трасса А144 (рис. 1: 33), проселочная дорога (рис. 1: 35), железная дорога (рис. 1: 36); зоны контроля – Воронежский биосферный заповедник (рис. 1: 1), Хоперский заповедник (рис. 1: 2), Теллермановский лес (рис. 1: 3).

В качестве объекта исследования использовали траву горца птичьего (*Polygonum aviculare* L.), которые заготавливали в соответствии с ФС. 2.5.0069.18 «Горца птичьего (спорыша) трава», в период цветения растения, аккуратно срезали, сушили теневым способом при хорошей вентиляции тонким слоем, периодически переворачивая. Также отбирали пробы почвы на всех исследуемых пробных площадках: методом конверта или по диагонали так, чтобы проба представляла собой часть почвы, типичной для ее изучаемых слоев, в данном случае, верхних слоев (0-10 см от поверхности).

Анализ образцов проводили на спектрометре МКГБ-01 «РАДЭК» (НТЦ «РАДЭК», Россия). Взвешивание проводили на аналитических весах «A&D GH-202» (AND, Япония). Определение удельной активности радионуклидов в почве осуществляли по МР 2.6.1/2.3.7.0216-20. Определение удельной активности радионуклидов в ЛРС проводили в соответствии с первым вариантом измерений ОФС.1.5.3.0001.15 [1]. Определяли содержание основных техногенных (Cs-

137, Sr-90) и природных (K-40, Th-232, Ra-226) радионуклидов. Каждое определение проводили трижды, полученные результаты статистически обрабатывали при доверительной вероятности 0,95.

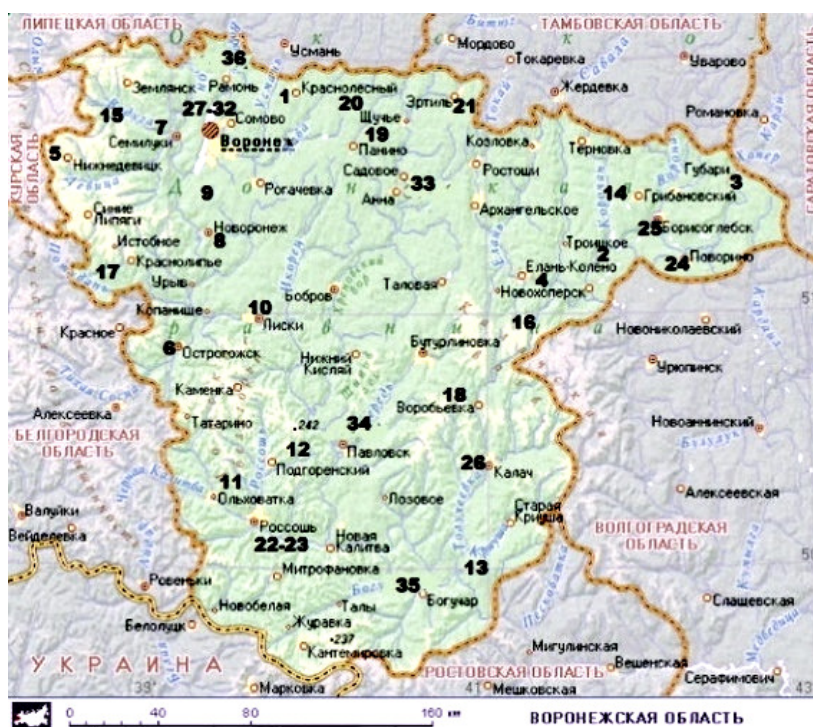


Рис. 1. Карта отбора образцов почв и ЛРС (обозначения расшифрованы в тексте)

Чтобы оценить возможность накопления из почвы различных радионуклидов листьями подорожника большого, использовали коэффициент накопления (КН), рассчитанный по формуле:

$$КН = \frac{С_{ЛРС} \cdot 100}{С_{ВСП}}$$

где  $С_{ЛРС}$  – удельная активность радионуклида в ЛРС, Бк/кг,  $С_{ВСП}$  – удельная активность радионуклида в верхних слоях почв, Бк/кг [9].

## Результаты исследования и их обсуждение

Удельная активность Sr-90 в отобранных образцах травы горца птичьего варьировала от 2,0 Бк/кг до 5,0 Бк/кг. Среднее значение удельной активности данного радионуклида для все анализируемых образцов составило 3,5 Бк/кг, что более, чем в 50 раз меньше предельно допустимой удельной его активности (200 Бк/кг). Удельная активность Cs-137 в образцах изучаемого лекарственного растительного сырья принимала числовые значения от 20,6 Бк/кг до 83,2 Бк/кг при среднем значении для травы горца птичьего, заготовленной на территории Воронежской области 47,0 Бк/кг, что более, чем в 8 раз меньше предельно допустимой удельной его активности (400 Бк/кг) [1].

Числовые значения сумм показателей соответствия и погрешностей их определения, рассчитанных на основе результатов определения удельных активностей Cs-137 и Sr-90, для проанализированной травы горца птичьего не превышали 1,0, варьируя от 0,07 до 0,23, что позволяет признать все изученные образцы соответствующими критерию радиационной безопасности (первая группа). Таким образом, все заготовленные на территории Воронежской области образцы травы горца птичьего соответствуют фармакопейным требованиям радиационной безопасности [1].

Содержание Th-232 в заготовленных образцах травы горца птичьего характеризуется значениями удельной активности от 1,3 Бк/кг до 14,0 Бк/кг. Среднее значение удельной активности данного радионуклида для всех анализируемых образцов составило 6,6 Бк/кг. При этом значения

предельно допустимой удельной активности Th-232, а также, K-40 и Ra-226 для лекарственного растительного сырья, а также другой растительной продукции в настоящее время не нормируются.

Удельная активность K-40 в изучаемой траве горца птичьего варьировала от 423 Бк/кг до 1197 Бк/кг при среднем значении для всех анализируемых образцов 690 Бк/кг. Среднее значение удельной активности Ra-226 составило 4,5 Бк/кг, а данный показатель принимал числовые значения от 2,0 Бк/кг до 7,2 Бк/кг. Все значения удельных активностей определяемых в траве горца птичьего радионуклидов можно считать относительно невысокими [4, 5, 9, 14, 15, 17]. Для каждого анализируемого радионуклида распределение числовых значений удельных активностей по местам заготовки лекарственного растительного сырья относительно равномерное.

Корреляционный анализ удельных активностей природных и техногенных радиоизотопов в почве и траве горца птичьего (табл. 1) показал наличие сильной взаимосвязи между данными числовыми показателями, что подтверждает преимущественное транспочвенное загрязнение ЛРС радионуклидами.

Таблица 1. Коэффициенты корреляции между удельной активностью радионуклидов в траве горца птичьего и почве его произрастания

ЛРС	Sr-90	Cs-137	Th-232	K-40	Ra-226
Трава горца птичьего	0,77	0,99	0,71	0,97	0,94

Данные, представленные на рис. 2-6, показывают, что при увеличении удельной активности Sr-90, Cs-137, Th-232, K-40, Ra-226 в почве возрастала их удельная активность в траве горца птичьего. Закономерности перехода описаны математическими зависимостями с максимальным коэффициентом достоверности аппроксимации.

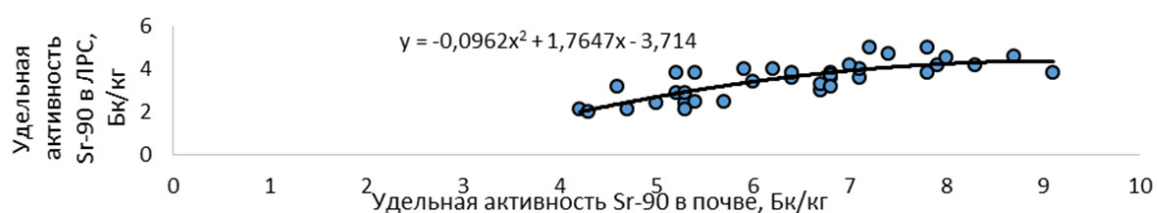


Рис. 2. Зависимость удельной активности Sr-90 в траве горца птичьего от его удельной активности в почве

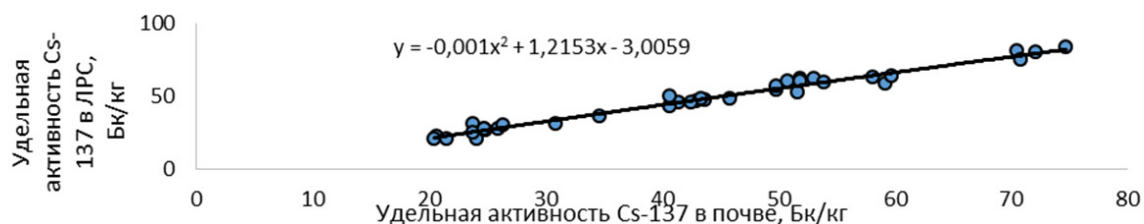


Рис. 3. Зависимость удельной активности Cs-137 в траве горца птичьего от его удельной активности в почве

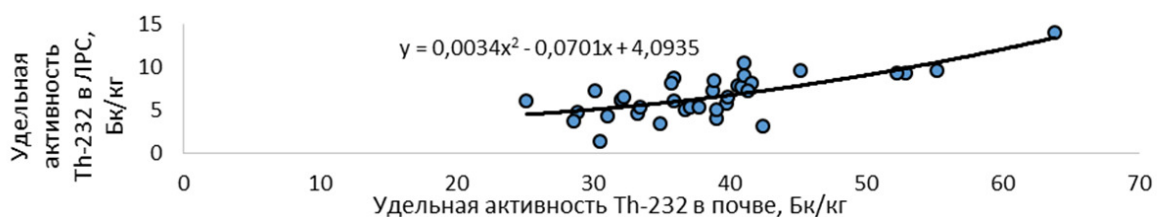


Рис. 4. Зависимость удельной активности Th-232 в траве горца птичьего от его удельной активности в почве

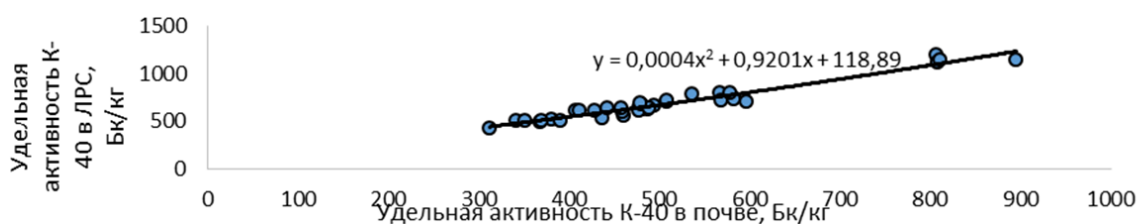


Рис. 5. Зависимость удельной активности К-40 в траве горца птичьего от его удельной активности в почве

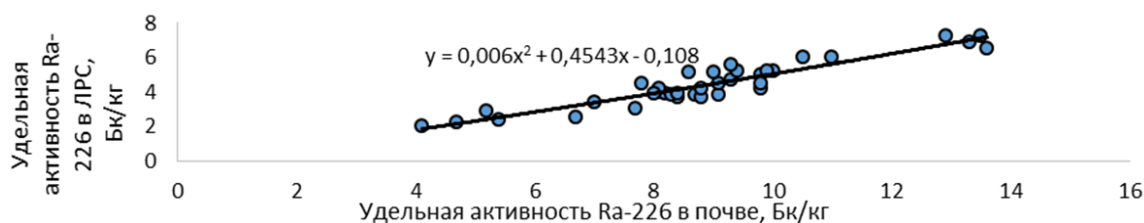


Рис. 6. Зависимость удельной активности Ra-226 в траве горца птичьего от его удельной активности в почве

Анализ коэффициентов накопления техногенных и природных радионуклидов показал, что трава горца птичьего наиболее активно аккумулировала из почв К-40 (коэффициенты накопления варьируют от 1,19 до 1,48 при среднем значении 1,36) и Cs-137 (рассчитанные коэффициенты составили от 0,85 до 1,29 при среднем значении 1,09), то есть удельная активность этих радионуклидов в траве горца птичьего в целом, выше, чем в почве, на которой оно заготовлено. С относительно невысокой активностью накапливался в траве горца птичьего Sr-90 - средний рассчитанный коэффициент накопления радионуклида составил 0,55 и варьировал в образцах региона от 0,40 до 0,73, и Ra-226 – средний коэффициент накопления составил 0,50, варьировал от 0,37 до 0,60. В наименьшей степени в траве горца птичьего накапливался Th-232: среднее значение коэффициента накопления составило 0,17 (варьировало от 0,10 до 0,26) [4, 9, 17].

Степень перехода Sr-90, Cs-137 из почв в траву горца птичьего (рис. 7-11) имела тенденцию к снижению по мере увеличения удельной активности радионуклидов в почве, что свидетельствовало о физиологической возможности регуляции их аккумуляции в растении. Коэффициент накопления Th-232, К-40, Ra-226, напротив, возрастали при увеличении содержания радионуклидов в почве.

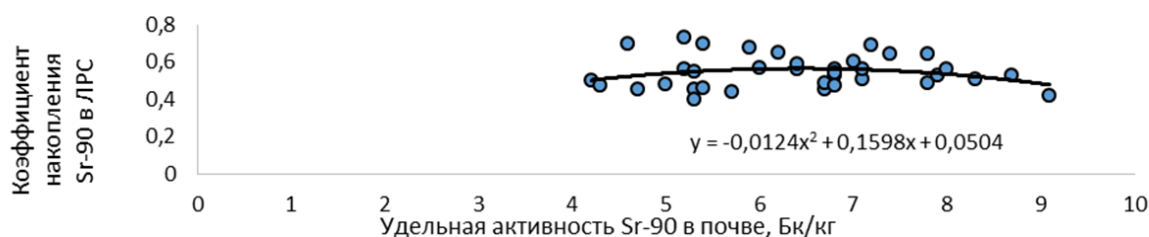


Рис. 7. Зависимость коэффициентов накопления Sr-90 в траве горца птичьего от его удельной активности в почве

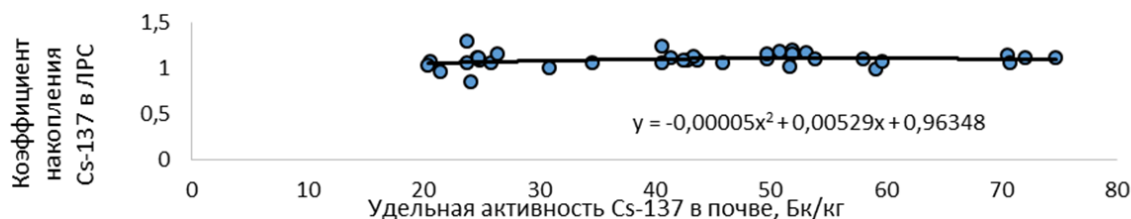


Рис. 8. Зависимость коэффициентов накопления Cs-137 в траве горца птичьего от его удельной активности в почве

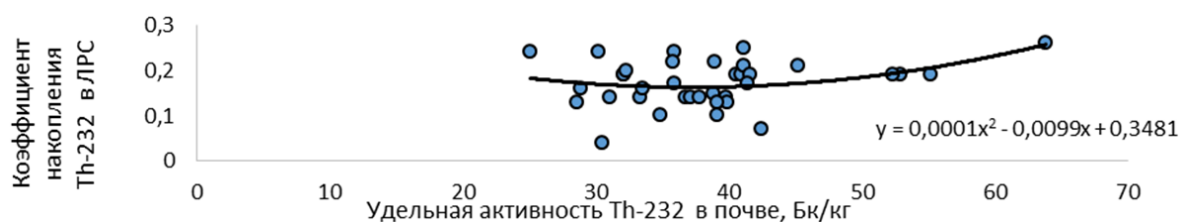


Рис. 9. Зависимость коэффициентов накопления Th-232 в траве горца птичьего от его удельной активности в почве

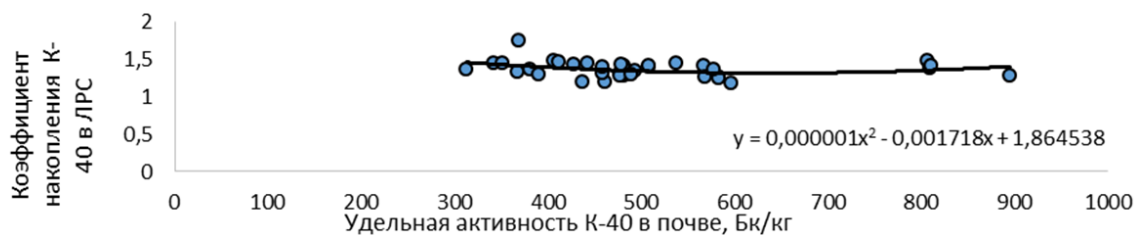


Рис. 10. Зависимость коэффициентов накопления K-40 в траве горца птичьего от его удельной активности в почве

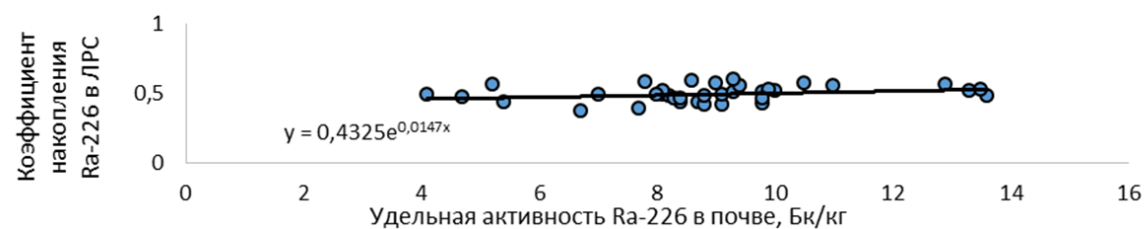


Рис. 11. Зависимость коэффициентов накопления Ra-226 в траве горца птичьего от его удельной активности в почве

## Заключение

Таким образом, изучено накопление природных и техногенных радионуклидов травой горца птичьего, заготовленных в естественных и искусственных фитоценозах Воронежской области. Все исследуемое лекарственное растительное сырье соответствует существующим требованиям радиационной безопасности (первая группа). Корреляционный анализ удельной активности природных и техногенных радионуклидов в почве и траве горца птичьего показал наличие тесной взаимосвязи между данными числовыми показателями, что подтвердило преимущественное транспочвенное их загрязнение. При увеличении удельной активности Sr-90, Cs-137, Th-232, K-40, Ra-226 в почве возрастала их удельная активность в траве горца птичьего. Для травы горца птичьего, произрастающей в Воронежской области, отмечено интенсивное аккумулятивное накопление из верхних слоев почв Cs-137 и K-40. Детальный анализ зависимости рассчитанных коэффициентов накопления природных и техногенных радиоизотопов в траве горца птичьего позволил отметить тенденции к снижению их при увеличении удельной активности радионуклида в почве, что говорит о наличии физиологических механизмов регуляции поступления их в растение. Впервые выявленные в результате исследования закономерности и математические зависимости накопления техногенных и природных радионуклидов в траве горца птичьего позволяют прогнозировать особенности загрязнения растительного сырья данными экотоксикантами.

## 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 естественных и искусственных радионуклидов лекарственным растительным сырьем на примере травы пустырника пятилопастного. – 2023. – Т.22, №1. – С. 167-174. [D'yakova N.A. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2023. – V.22, N1. – P. 167-174. (in Russian)]
5. 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)]
6. 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)]
7. Дьякова Н.А., Сливкин А.И., Гапонов С.П. Изучение накопления тяжелых металлов и мышьяка и оценка влияния поллютантов на содержание флавоноидов у *Polygonum aviculare* (Caryophyllales, Polygonaceae) // Вестник Камчатского технического государственного университета. – 2019. – №48. – С. 71-77. [D'yakova N.A., Slivkin A.I., Gaponov S.P. *Vestnik Kamchatskogo tekhnicheskogo gosudarstvennogo universiteta*. Bulletin of Kamchatka Technical State University. – 2019. – N48. – P. 71-77. (in Russian)]
8. 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)]
9. Дьякова Н.А., Сливкин А.И., Гапонов С.П. Оценка радионуклидного загрязнения лекарственного растительного сырья в Центральном Черноземье на примере горца птичьего // Известия Калининградского государственного технического университета. – 2019. – №54. – С. 31-39. [D'yakova N.A., Slivkin A.I., Gaponov S.P. *Izvestiya Kaliningradskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta*. Izvestia of Kaliningrad State Technical University. – 2019. – N54. – P. 31-39. (in Russian)]
10. Колчанов Р.А., Колчанов А.Ф. Содержание цезия-137 в лекарственных растениях на территории Белгородской области // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2009. – №11(66). – С. 14-17. [Kolchanov R.A., Kolchanov A.F. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. Scientific statements of Belgorod State University. – 2009. – N11(66). – P. 14-17. (in Russian)].
11. Куркин В.А. Фармакогнозия / А.В. Куркин. – Самара: Офорт, 2004. – 1179. [Kurkin V.A. *Farmakognosiya*. *Pharmakognosiya*. Samara: Ofort, 2004. – 1179 p. (in Russian)]
12. Немерешина О.Н., Гусев Н.Ф., Петрова Г.В., Шайхутдинова А.А. Некоторые аспекты адаптации *Polygonum aviculare* L. к загрязнению почвы тяжёлыми металлами // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2012. – № 1(33). – С. 230–232. [Nemereshina O.N., Gusev N.F., Petrova G.V., SHajhutdinova A.A. *Izvestiya Orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. Izvestia of the Orenburg State Agrarian University. – 2012. – N1(33). – P. 230-232. (in Russian)]
13. Саканян Е.И., Ковалева Е.Л., Фролова Л.Н., Шелестова В.В. Современные требования к качеству лекарственных средств растительного происхождения // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2018. – № 3. – С. 170-178. [Sakanyan E.I., Kovaleva E.L., Frolova L.N., Shelestova V.V. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya*. Bulletin of the Scientific Center for the Examination of Medical Products. – 2018. – N.3. – P. 170-178. (in Russian)]
14. 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 farmaceuticheskogo obrazovaniya. Sozdanie novyh fiziologicheskii aktivnykh 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)]
15. 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)]
16. 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)]
17. Dyakova N., Gaponov S., Slivkin A.I., Chupandina E.I. Accumulation of artificial and natural radionuclides in medicinal plant material in the Central Black Soil Region of Russia // *Advances in Biological Sciences Research*. – 2019. – V.7. – P. 94-96.

### Информация об авторе

Дьякова Нина Алексеевна – доктор фармацевтических наук, доцент, 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.

Поступила 15.09.2023

Принята к печати 15.03.2024

УДК 615.076.7:615.1:615.28

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.1.32 EDN: WASKKA

**СРАВНЕНИЕ МЕТОДА ДИФФУЗИИ В АГАР И БИОЛЮМИНЕСЦЕНТНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ АНТИБИОТИКОВ**© Османова С.Я.<sup>1</sup>, Сафронюк С.Л.<sup>2</sup>, Кияев А.Б.<sup>2</sup>, Кацев А.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Россия, 295007, Симферополь, бул. Ленина, 5/7

<sup>2</sup>Институт биохимических технологий, экологии и фармации федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский Федеральный университет им. В.И. Вернадского», Россия, 295007, Симферополь, бул. Ленина, 5/7

*Резюме*

**Цель.** Провести сравнение метода диффузии в агар и анализа на основе бактериальной биолюминесценции при определении антимикробной активности антибиотиков.

**Методика.** Проведен сравнительный анализ двух методов – луночной диффузии в агар, который проводили согласно методике Государственной Фармакопеи РФ XIV издания путем измерения диаметров зон подавления роста тест-штамма микроорганизмов, и биолюминесцентного метода, регистрирующего антимикробное действие образцов путем изменения интенсивности бактериальной люминесценции, под действием антибиотиков. В качестве тест-штамма в исследовании применяли *P. leiognathi* Sh1. Сопоставление методов проводили путем сравнения антимикробного действия 10 антибиотиков различных химических структур.

**Результаты.** В ходе сравнения результатов антимикробной активности исследованных антибиотиков, полученных с применением биолюминесцентного анализа и луночной диффузии в агар, выявили высокую сходимость полученных данные, выраженную коэффициентом Карла-Пирсона. Линейные коэффициенты корреляции между d и БЛИ составили: -0,96, -0,83, -0,83, -0,80, -0,76, -0,74, -0,65 и -0,64 для тетрациклина, цефотаксима, доксициклина, цефепима, пенициллина G, гентамицина, стрептомицина и цефтриаксона соответственно.

**Заключение.** В результате экспериментально подтверждена применимость биолюминесцентного метода для определения антимикробной активности антибиотиков для пенициллина G, тетрациклина, доксициклина, стрептомицина, гентамицина, цефепима, цефтриаксона и цефотаксима.

**Ключевые слова:** антибиотики, антимикробная активность, метод диффузии в агар, биолюминесцентный анализ

**COMPARISON OF AGAR DIFFUSION AND BIOLUMINESCENT ANALYSIS FOR DETERMINATION OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF ANTIBIOTICS**Osmanova S.Ya.<sup>1</sup>, Safronyuk S.L.<sup>2</sup>, Kiyayev A.B.<sup>2</sup>, Katsev A.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute "Medical Academy named after S.I. Georgievsky Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky", Russia, 295007, Simferopol, bul. Lenina, 5/7

<sup>2</sup>Institute of Biochemical Technologies, Ecology and Pharmacy of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky", Russia, 295007, Simferopol, bul. Lenina, 5/7

*Abstract*

**Objective.** To compare the agar diffusion method and the bacterial bioluminescence assay in determining the antimicrobial activity of antibiotics.

**Methods.** A comparative analysis of two methods was carried out - well diffusion in agar, which was carried out according to the methodology of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation of the

XIV edition by measuring the diameters of the growth inhibition zones of the test strain of microorganisms, and the bioluminescent method, which registers the antimicrobial effect of samples by changing the intensity of bacterial luminescence, under the action of antibiotics. *P. leiognathi* Sh1 was used as a test strain in the study. Comparison of methods was carried out by comparing the antimicrobial activity of 10 antibiotics of different chemical structures.

**Results.** In the course of comparing the results of the antimicrobial activity of the studied antibiotics, obtained using bioluminescent analysis and well diffusion in agar, a high convergence of the data obtained, expressed by the Karl-Pearson coefficient, was revealed. Linear correlation coefficients between  $d$  and BLI were: -0.96, -0.83, -0.83, -0.80, -0.76, -0.74, -0.65 and -0.64 for tetracycline, cefotaxime, doxycycline, cefepime, penicillin G, gentamicin, streptomycin, and ceftriaxone, respectively.

**Conclusions.** As a result, the applicability of the bioluminescent method for determining the antimicrobial activity of antibiotics for penicillin G, tetracycline, doxycycline, streptomycin, gentamicin, cefepime, ceftriaxone, and cefotaxime has been experimentally confirmed.

**Keywords:** antibiotics, antimicrobial activity, agar diffusion method, bioluminescent analysis

## Введение

Одним из важнейших показателей в оценке качества лекарственной биопродукции является биологическая активность [1, 8, 17]. Для антибиотиков – это антимикробное действие, которое проявляется в способности убивать или ингибировать рост и размножение микроорганизмов [9, 10, 18]. Определение данного параметра проводится с использованием диффузионных подходов, таких как Е-тесты, диффузия из лунок в агаре, из агаровых блоков, методом серийных разведений и турбидиметрией [12-16]. Данные методы используют тест-микроорганизмы, чувствительных к воздействию различных химических веществ, в частности антибиотиков. В современной практике наиболее часто применяют метод диффузии в агар, основанный на диффузии противомикробного агента в питательную среду с микроорганизмами и дальнейшем сравнении зависимости степени угнетения роста тест-штамма от класса и концентрации антибиотика [2].

Основным преимуществом данного метода является простота, обусловленная отсутствием необходимости применения специального оборудования, а также возможность тестировать большое количество образцов. Тем не менее, подход трудоемок, так согласно ГФ РФ XIV издания, требует большого количества расходного материала, затрачиваемого для изготовления питательных сред, отличного состава для каждого тест-штамма, чувствительного к испытываемому антибиотику [2]. Особое значение имеет то, что для фармакопейного метода рекомендованы тест-микроорганизмы, отнесенные, в соответствии санитарными правилами Российской Федерации и принятой классификацией Всемирной организации здравоохранения, к различным группам патогенности [6]. Вследствие этого, анализ с использованием данного подхода требует наличие высокоспециализированного персонала и специальных условия для его реализации.

В настоящее время в исследованиях в области биологии, медицины и экологии нашли применение подходы на основе бактериальной биолуминесценции. Светящиеся микроорганизмы используют в качестве биотестов при мониторинге загрязнения окружающей среды, оценки биологической активности, в том числе антимикробной активности веществ [4-6]. Суть метода заключается в измерении светоизлучения бактерий, образующегося за счет ферментативной реакции, катализируемой люциферазой [3]. Подход прост в использовании, характеризуется быстротой получения результатов анализа, высокой чувствительностью и точностью полученных результатов анализа [3, 11]. Достоинства биолуминесцентного метода обусловлены использованием для измерения светоизлучения современной электронно-оптической техники, преобразующей световой сигнал в электрический [3].

Цель исследования – сравнение метода диффузии в агар и подходов на основе бактериальной биолуминесценции при определении антимикробной активности антибиотиков.

## Методика

В работе использовали 10 фармацевтических субстанций антибиотиков различных химических структур: производные 6-аминопенициллановой кислоты – ампициллин (ОАО «Синтез», Россия, серия 1540815), бензилпенициллин натрия (ОАО «Синтез», Россия, серия 230310) и пенициллин G

(SANDOZ, GmbH, Австрия, серия 147305); производные нафтацена – доксицилина (ОАО «Синтез», Россия, серия 03211) и тетрацилина (БАТ «Вітаміни», Украина, серия 10409) гидрохлориды; аминогликозиды (АГ) – гентамицина (ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина, серия 20509) и стрептомицина (БАТ «Київмедпрепарат», Украина, серия 170410) сульфаты; производные 7-аминоцефалоспоровой кислоты – цефотаксим (ЗАТ НВЦ «Борщаговский химико-фармацевтический завод», Украина, серия 120907), цефепим (ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина, серия 10110) и цефтриаксон (ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина, серия CN10110).

Оценку антимикробной активности антибиотиков проводили двумя методами с использованием тест-штамма, показавшего наибольшую чувствительность к антибиотикам, *Photobacterium leiognathi* Sh1 из коллекции Института биохимических технологий, экологии и фармации ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» [4, 5, 7].

Оценку диффузии антибиотиков в агар и их влияния на тест-штамм *P. leiognathi* Sh1 проводили поэтапно. В подготовленные чашки Петри с твердой питательной средой (Nutrient agar M001, Himedia, Индия) с лунками засеивали культуру тест-штамма и инкубировали в термостате ТСО-1/80 (СПУ, Россия) при 25 °С в течении 2-х часов для уменьшения влияния колебаний во времени перед внесением исследуемых веществ [2]. Затем в лунки добавляли по 150 мкл растворов антибиотиков в концентрациях от 1 до 10 мкг/мл, приготовленных путем растворения лиофилизированных порошков, исследуемых фармацевтических субстанций, в 3 % водном растворе натрия хлорида, который использовали и в качестве контрольного образца. Чашки с культурой *P. leiognathi* Sh1 и внесенными растворами антибиотиков инкубировали при температуре 25 °С около 16-18 часов [2, 4]. Анализ результатов диффузии противомикробного агента проводили путем измерения диаметра зон подавления роста тест-штамма *P. leiognathi* Sh1 с помощью микрометра.

Анализ, основанный на бактериальной биолюминесценции, проводили в отношении тест-штамма *P. leiognathi* Sh1 по методике [7]. Интенсивность свечения оценивали с использованием биохемилюминометра БХЛ-06 (НПО «Биофармаавтоматика», Н. Новгород, Россия) и LumiShot (Красноярск, Россия) через 15, 30 минут и 18 часов. Сравнение методов проводили между параметрами – зоной задержки роста (d, мм), для метода диффузии в агар, и биолюминесцентным индексом (БЛИ, %), для метода на основе бактериальной люминесценции, который находят по формуле:  $\text{БЛИ} = I_i/I_0 \times 100\%$ , где  $I_i$  – интенсивность люминесценции бактерий в опытной пробе,  $I_0$  – интенсивность свечения бактерий в контроле [3].

Статистическую обработку полученных результатов проводили согласно требований Государственной фармакопеи РФ XIV издания с применением ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов эксперимента» и ОФС.1.1.0014.15 «Статистическая обработка результатов определения специфической фармакологической активности лекарственных средств биологическими методами» [2]. Для сравнения результатов, полученных двумя методами, рассчитывали коэффициент корреляции Карла Пирсона, применяемый для исследования взаимосвязи двух переменных одной выборки. Данный статистический метод позволяет определить наличие или отсутствие линейной связи между двумя анализируемыми методами при нормальном распределении каждой из сопоставляемых переменных. Значения коэффициента корреляции Пирсона варьировали от -1 до 0, так как для сопоставляемых методов характерна обратная взаимосвязь величин. Расчёты проводили с использованием программы Microsoft Excel.

## Результаты исследования и их обсуждение

В ходе исследования влияния 10-ти антибиотиков на тест-штамм *P. leiognathi* Sh1 биолюминесцентным методом обнаружено, что все антибиотики снижали интенсивность свечения в исследуемых концентрациях от 1 до 10 мкг/мл, что характеризовалось уменьшением величины БЛИ при увеличении концентрации антимикробного агента в пробе. Тетрациклин подавлял рост микроорганизмов уже при концентрации 0,01 мкг/мл (рис. 1). Зависимости интенсивности биолюминесценции от концентраций испытуемых антибиотиков были выражены экспоненциальной и описывались уравнениями (табл. 1). Так для производного 6-аминопенициллановой кислоты бензилпенициллина зависимость была выражена уравнением  $y = 85,184e^{-0,086x}$ , где  $x$  – концентрация определяемого вещества;  $y$  – значение БЛИ. Коэффициент достоверности аппроксимации ( $R^2$ ) составил 0,91. Экспоненциальная зависимость с высоким значениями  $R^2$  были характерны также для производных других групп антибиотиков. Для получения линейной зависимости значения интенсивности люминесценции были логарифмированы. Уравнения линейных прямых представлены в табл. 1 с указанием  $R^2$

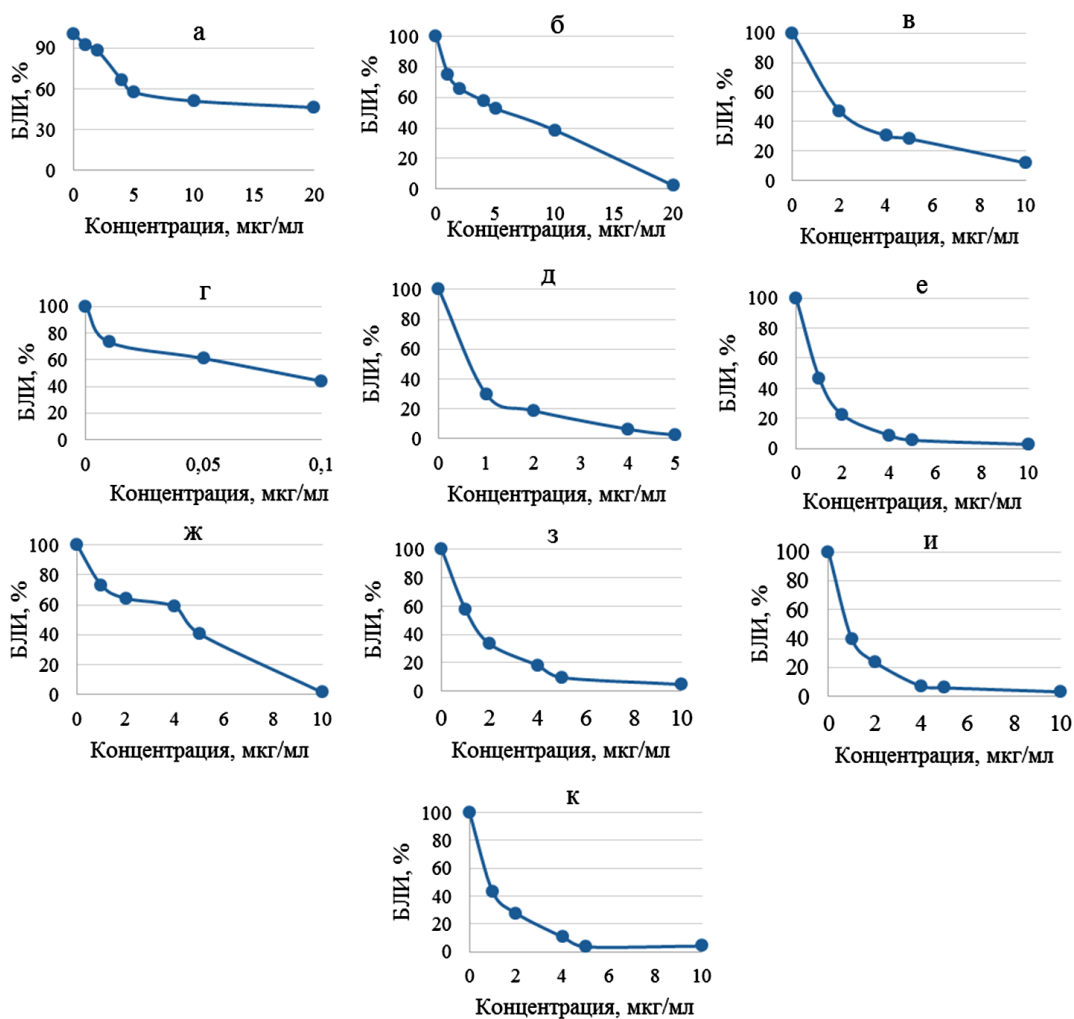


Рис. 1. Графики зависимости интенсивности биолюминесценции, выраженного в БЛИ (%), от концентрации антибиотиков в хроническом (24 часа) воздействии, где а – ампициллин, б – бензилпенициллин, в – пенициллин G, г – тетрациклин, д – доксициклин, е – стрептомицин, ж – гентамицин, з – цефепим, и – цефтриаксон, к – цефотаксим

Таблица 1. Уравнения зависимости БЛИ (%) от С (мкг/мл) антибиотиков через 24 часа

Антибиотик	Уравнение экспоненциальной прямой	R <sup>2</sup>	Уравнение Линейной зависимости	R <sup>2</sup>
Ампициллин	$y = 95,75e^{-0,072x}$	0,91	$y = -0,0722x + 4,5617$	0,89
Бензилпенициллин	$y = 85,184e^{-0,086x}$	0,88	$y = -0,0859x + 4,4448$	0,92
Пенициллин G	$y = 74,36e^{-0,191x}$	0,86	$y = -0,1907x + 4,3089$	0,94
Доксициклин	$y = 79,481e^{-0,691x}$	0,95	$y = -0,6913x + 4,3755$	0,98
Тетрациклин	$y = 88,918e^{-7,253x}$	0,87	$y = -7,2529x + 4,4877$	0,92
Стрептомицин	$y = 55,91e^{-0,347x}$	0,90	$y = -0,3471x + 4,0237$	0,87
Гентамицин	$y = 151,37e^{-0,403x}$	0,82	$y = -0,4031x + 5,0197$	0,87
Цефепим	$y = 70,39e^{-0,304x}$	0,94	$y = -0,3036x + 4,254$	0,92
Цефтриаксон	$y = 51,271e^{-0,332x}$	0,87	$y = -0,3319x + 3,9371$	0,83
Цефотаксим	$y = 52,871e^{-0,322x}$	0,89	$y = -0,3218x + 3,9679$	0,76

Оценка БЛИ для антибиотиков производных нафтацена, а именно, тетрациклина, показала наибольшую антимикробную активность. При концентрации 1 мкг/мл интенсивность люминесценции составила  $5,1 \pm 0,03$  (табл 1). Наибольшую антимикробную активность из аминогликозидов показал гентамицин, значение БЛИ которого при концентрации 1 мкг/мл

составило 11,6% при полуширине доверительного интервала 2,3%. Из производных 7-аминоцефалоспоровой кислоты наибольшую активность в отношении тест-штамма микроорганизмов продемонстрировал цефтриаксон. Однако, данный антибиотик не показал экспоненциальной зависимости БЛИ от концентрации. Так, при концентрации 1 мкг/мл значение БЛИ составило  $10,9 \pm 0,8$  %, а при 2 мкг/мл –  $16,5 \pm 0,9$  %. Дальнейшее увеличение концентрации до 4, 5 и 10 мкг/мл приводит к значениям  $8,6 \pm 0,7$  %,  $10,8 \pm 0,8$  % и  $7,4 \pm 3,2$  % соответственно. Прогнозируемые доверительные интервалы варьировали от 0,03 до 4,4 % для антибиотиков с концентрациями 1 мкг/мл, от 0,1 до 2,5 % – 10 мкг/мл. Для расчета доверительных интервалов определяли среднее значение и стандартное отклонение аналитического сигнала, выраженного интенсивностью свечения, для каждого значения концентрации антибиотиков.

Таблица 2. Результаты оценки антимикробной активности антибиотиков биолюминесцентным методом с использованием тест-штамма *P. leiognathi* Sh1

Наименование субстанции	Концентрация, мкг/мл					
	0	1	2	4	5	10
Ампициллин	$100 \pm 3,2$	$92,5 \pm 2,9$	$87,8 \pm 2,8$	$66,2 \pm 2,1$	$57,4 \pm 1,8$	$51,0 \pm 1,6$
Бензилпенициллин	$100 \pm 3,2$	$74,9 \pm 2,4$	$65,8 \pm 2,1$	$57,6 \pm 1,8$	$52,7 \pm 1,7$	$38,5 \pm 1,3$
Пенициллин G	$100 \pm 10$	$51,6 \pm 4,1$	$47,4 \pm 4,7$	$30,4 \pm 3,0$	$28,4 \pm 2,6$	$12,1 \pm 1,2$
Доксициклин	$100 \pm 5,3$	$29,7 \pm 2,4$	$18,7 \pm 1,07$	$6,2 \pm 0,3$	$2,3 \pm 0,1$	0
Стрептомицин	$100 \pm 3,5$	$46,6 \pm 1,6$	$22,4 \pm 0,8$	$8,9 \pm 0,3$	$5,7 \pm 0,2$	$2,8 \pm 0,1$
Гентамицин	$100 \pm 4,6$	$72,9 \pm 4,4$	$64,3 \pm 4,3$	$58,7 \pm 3,7$	$40,6 \pm 3,9$	$1,5 \pm 2,5$
Цефепим	$100 \pm 6,2$	$57,2 \pm 3,6$	$33,3 \pm 2,03$	$18,1 \pm 1,1$	$9,6 \pm 0,6$	$4,6 \pm 0,3$
Цефтриаксон	$100 \pm 3,2$	$39,6 \pm 1,3$	$23,7 \pm 0,8$	$6,9 \pm 0,2$	$5,9 \pm 0,2$	$3,1 \pm 0,1$
Цефотаксим	$100 \pm 9,2$	$42,8 \pm 3,9$	$27,6 \pm 2,5$	$10,6 \pm 0,9$	$3,6 \pm 0,4$	$4,1 \pm 0,4$
Наименование субстанции	Концентрация, мкг/мл					
	0	0,01	0,05	0,1	0,5	1
Тетрациклин	$100 \pm 0,6$	$73,2 \pm 0,03$	$60,9 \pm 0,01$	$43,9 \pm 0,01$	0	0

В ходе исследования влияния 10-ти антибиотиков на тест-штамм *P. leiognathi* Sh1 методом диффузии в агар обнаружено, что все исследуемые вещества вызывали угнетение роста тест-микроорганизмов под действием различных концентраций при полуширине доверительного интервала  $d$  равной  $\pm 0,1$  мм. Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 3. Результаты оценки зоны задержки роста тест-штамма *P. leiognathi* Sh1 после диффузии противомикробного агента в агар

Наименование субстанции	Концентрация, мкг/мл					
	0	1	2	4	5	10
Пенициллин G	0	5,9	6,5	6,1	7,2	10,0
Тетрациклин	0	4,7	5,8	6,2	7,2	8,1
Доксициклин	0	6,6	11	11,9	12,1	16,8
Стрептомицин	0	3,4	5,4	6,6	7,4	12,6
Гентамицин	0	4,0	3,5	3,5	4,4	4,8
Цефепим	0	12,3	10,3	11	14,8	15,3
Цефтриаксон	0	16,6	16,3	18,6	22,5	23,2
Цефотаксим	0	3,4	3,5	3,6	4,2	4,7

Результаты тестирования антибиотиков стандартным фармакопейным методом показали увеличение диаметров зон угнетения роста микроорганизмов от увеличения концентрации антимикробных агентов. Так из группы производных 6-аминопенициллановой кислоты наибольшей антимикробной активностью характеризовался пенициллин G поскольку  $d$  составило 5,9 мм при концентрации антибиотика 1 мкг/мл, а при максимальной исследованной концентрации 10,0 мм. Из производных тетрациклина доксициклин оказывал наибольшее влияние на рост тест-микроорганизмов штамма на *P. leiognathi* Sh1. При этом  $d$  зон задержки роста составили 6,6 мм для концентрации 1 мкг/мл и 16,8 мм при 10 мкг/мл. Из аминогликозидных антибиотиков наибольшим угнетением роста на поверхности агаризованной питательной среды характеризовался гентамицин с  $d$  4,0 мм при концентрации вещества в пробе 1 мкг/мл. Однако, при увеличении концентрации антибиотика до 10 мкг/мл наибольшее значение зоны задержки

роста показал стрептомицин,  $d$  составил 12,6 мм. Из производных 7-аминоцефалоспоровой кислоты цефтриаксон характеризовался наибольшей антимикробной активностью в отношении тест-штамма.  $d$  составило от 16,6 мм при 1 мкг/мл антибиотика в лунке до 23,2 мм при концентрации 10 мкг/мл.

Для сравнения метода диффузии в агар и биолюминесцентного анализа при определении антимикробной активности антибиотиков были рассчитаны коэффициенты корреляции, которые характеризовали степень сходимости результатов. Корреляционный анализ результатов показал наибольшую сходимость для пенициллина G, тетрациклина, доксициклина, гентамицина, цефтриаксона и цефотаксима. Коэффициенты корреляции Карла Пирсона для антибиотиков составили -0,98; -0,98; -0,94; -0,99; -0,97 и -0,93. Хорошую корреляцию показали бензилпенициллин, стрептомицин и цефепим, коэффициенты корреляции которых соответственно составили -0,88, -0,86 и -0,89. А также ампициллин и цефазолин, для которых коэффициенты составили -0,68 и -0,59.

Данные могут свидетельствовать о корреляции результатов, полученных в следствии сравнения двух методов, а также применимости биолюминесцентного анализа для оценки их антимикробной активности в отношении тест-штамма *P. leiognathi* Sh1 для испытуемых субстанций.

## Заключение

В результате экспериментально подтверждена применимость подходов на основе бактериальной биолюминесценции для определения антимикробной активности антибиотиков для пенициллина G, тетрациклина, доксициклина, стрептомицина, гентамицина, цефепима, цефтриаксона и цефотаксима. Методика определения антимикробной активности биолюминесцентным анализом в сравнении с методом диффузии в агар позволила сократить время на проведение исследования, в том числе, исключить необходимость длительной подготовки питательных сред и инкубирования на них микроорганизмов.

## Литература (references)

1. Востоков В.М., Смирнова В.М., Пачурин Г.В. Биологическая активность – важнейший показатель качества лекарственной биопродукции. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – Т.12, №1. – С. 17-21. [Vostokov V.M., Smirnova V.M., Pachurin G.V. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij*. International Journal of Applied and Basic Research. – 2017. – V.12, N1. – P. 17-21. (in Russian)]
2. Государственная фармакопея Российской Федерации. Издание XIV. Том 1. – М.: ФЭМБ, 2018. – 1832 с. [Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii. Izdanie XIV, Tom. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. Edition XIV. Volume 1. Moscow: FEMB, 2018. – 1832 p. (in Russian)]
3. Дерябин Д.Г. Бактериальная биолюминесценция: фундаментальные и прикладные аспекты. – М.: Наука, 2009. – 248 с. [Deryabin D.G. *Bakterial'naja bioluminescencija: fundamental'nye i prikladnye aspekty*. Bacterial Bioluminescence: Fundamental and Applied Aspects. – Moscow: Nauka, 2009. – 245 p. (in Russian)]
4. Кацев А. М. Новые термофильные люминесцентные бактерии, выделенные из азовского моря // Таврический медико-биологический вестник. – 2014. – Т.17. – С. 59-64. [Katsev, A.M. *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik*. Tauride Medical and Biological Bulletin. – 2014. – V.17. – P. 59-64. (in Russian)]
5. Кацев А.М., Сафронюк С.Л., Цокало И.Е. и др. Оценка применимости биолюминесцентного анализа при определении активности лекарственных препаратов // Ветеринарна биотехнологія. – 2013. – Т.22 – С. 188-195. [Katsev A.M., Safronyuk S.L., Tsokalo I.E., Sheremetyeva A.V., Starodub N.F. *Veterinarna biotehnologija*. Veterinary biotechnology. – 2013. – V.22 (22). – P. 188-195. (in Russian)]
6. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28 января 2021 г. N 4 "Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней" (с изменениями и дополнениями). URL:<https://base.garant.ru/400342149/> [Decree of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated January 28, 2021 N 4 "On approval of sanitary rules and norms SanPiN 3.3686-21" Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases "(as amended). URL:<https://base.garant.ru/400342149/> (in Russian)]
7. Сафронюк С.Л., Гавриченко Ю.Ю., Кацев А.М. Использование биолюминесцентных бактерий для оценки антибиотических эффектов лекарственных препаратов // Вестник Воронежского



- государственного университета. – 2018. – №1. – С. 194-203. [Safronyuk S.L., Gavrichenko Yu.Yu., Katsev A.M. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta*. Bulletin of Voronezh State University. – 2018. – N1. – P. 194-203. (in Russian)]
8. Alizadeh S.R., Ebrahimzadeh M.A. Quercetin derivatives: Drug design, development, and biological activities, a review // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2022. – V.229. – P. 1-17.
  9. Baxter K. *Stockley's Drug Interactions*. 8th Edition // Pharmaceutical Press. – 2008. – 1264 p.
  10. Berger-Bächi B., Rohrer S. Factors influencing methicillin resistance in staphylococci // *Archives of Microbiology*. – 2002. – V.178, N3. – P. 165-171.
  11. Dai Y., Chen D., Wang G., Yin J., Zhan Y., Wu K., Liang J., Chen X. Kinetic modeling and analysis of dynamic bioluminescence imaging of substrates administered by intraperitoneal injection // *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. – 2020. – V.10, N2. – P. 389-396.
  12. Gehring T., Kim H.-J., Dibloni E. et al. Comparison of Antimicrobial Susceptibility Test Results of Disk Diffusion, Gradient Strip, and Automated Dilution with Broth Microdilution for Piperacillin-Tazobactam // *Microbial Drug Resistance*. – 2021. – V.27, N10. – P. 1305-1311.
  13. Gupta P., Khare V., Kumar D., et al. Comparative evaluation of disc diffusion and E-test with broth microdilution in susceptibility testing of amphotericin B, voriconazole and caspofungin against clinical *Aspergillus* isolates // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. – 2015. – V.9, N1. – P. 4-7.
  14. Jeon S., Shin J.H., Lim H.J. et al. Disk Diffusion Susceptibility Testing for the Rapid Detection of Fluconazole Resistance in *Candida* Isolates // *Annals of Laboratory Medicine*. – 2021. – V.41, N6. – P. 559-567.
  15. Jorgensen J.H., Ferraro M.J. Antimicrobial susceptibility testing: A review of general principles and contemporary practices // *Clinical Infectious Diseases*. – 2009. – V.49, N11. – P. 1749-1755.
  16. Lopez-Oviedo E., Aller A.I., Martín C., et al. Evaluation of disk diffusion method for determining posaconazole susceptibility of filamentous fungi: Comparison with CLSI broth microdilution method // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2006. – V.50, N3. – P. 1108-1111.
  17. Moschny J., Daletos G., Proksch P., et al. Structure Elucidation of Antibiotics // *Methods in Molecular Biology*. – 2023. – N2601. – P. 97-122.
  18. Susa J.B., Lardy H.A. Antibiotics as tools for metabolic studies. XVIII. Inhibition of sodium- and potassium-dependent adenosine triphosphatase // *Molecular Pharmacology*. – 1975. – V.11, N2. – P. 166-173.

## Информация об авторах

*Османова Селина Ягъяевна* – аспирант обучения кафедры медицинской и фармацевтической химии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: selinaosmanova@gmail.com

*Сафронюк Сергей Леонидович* – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры медицинской и фармацевтической химии Института биохимических технологий, экологии и фармации федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: safronuksergey@gmail.com

*Кияев Амет-хан Бекирович* – аспирант обучения кафедры медицинской и фармацевтической химии Института биохимических технологий, экологии и фармации федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: ametxan.kiyaev@gmail.com

*Кацев Андрей Моисеевич* – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской и фармацевтической химии Института биохимических технологий, экологии и фармации федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: katsev@mail.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.11.2023

Принята к печати 15.03.2024

УДК 616.71-007.234

3.4.2 Организация фармацевтического дела

DOI: 10.37903/vsgma.2024.1.33 EDN: WIKNLS

**МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЙ ПОРТРЕТ ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ В ГРУППЕ РИСКА ПО ОСТЕОПОРОЗУ**

© Алексеева В.А., Крикова А.В., Акуленков А.Ю.

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

**Цель.** Провести социологическое исследование для определения медико-социального портрета пациента, находящегося в группе риска по остеопорозу.

**Методика.** Исследование проводилось посредством самостоятельно разработанной оригинальной анонимной анкеты. Было опрошено 75 пациентов, наблюдающихся в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Смоленск). Опрос проводился анонимно и добровольно, во время приема врачей следующих специальностей: эндокринолога, хирурга и травматолога-ортопеда.

**Результаты.** При анализе возрастной структуры выявлено, что больше половины респондентов (65,33%) старше 50 лет, среди опрошенных преобладают лица женского пола (62,67%). Оценка семейного положения показала, что большинство пациентов (62,67%) находятся в браке. Мы также оценили наличие детей у респондентов женского пола, у 22 женщин (45,81% от общего количества женщин) – есть 1 ребенок. Высшее образование имеют 54,67% опрошенных, наличие места работы было отмечено у 51 респондента (68,00%), из них 16 человек (21,33%) – работающие пенсионеры. Большинство из них (88,00%) отметили, что среднемесячный доход на члена семьи составляет выше прожиточного минимума. Исследование условий проживания показало, что 65,33% опрошенных проживают в городской местности, практически все (96,00%) имеют собственное жилье.

**Заключение.** Составлен медико-социальный портрет пациента, находящегося в группе риска по остеопорозу, определены его возраст, гендерный состав, социальный статус, а также установлено, у каких специалистов наблюдается и какие хронические заболевания имеет в анамнезе. Проведение данного исследования является важным этапом для своевременной диагностики и начала лечения заболевания.

*Ключевые слова:* заболевания опорно-двигательного аппарата, остеопороз, анкетирование, пациенты

**MEDICAL SOCIAL PORTRAIT OF PATIENTS AT RISK FOR OSTEOPOROSIS**

Aleksееva V.A., Krikova A.V., Akulenkov A.Yu.

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

**Objective.** To conduct a sociological study to determine the medical social portrait of a patient at risk for osteoporosis.

**Methods.** The study was conducted by means of a self-developed original anonymous questionnaire. 75 patients observed in the Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Endoprosthetics (Smolensk) were interviewed. The survey was conducted anonymously and voluntarily, during the admission of doctors of the following specialties: endocrinologist, surgeon and traumatologist.

**Results.** The analysis of the age structure revealed that more than half of the respondents (65.33%) are over 50 years old, female persons predominate among the respondents (62.67%). The assessment of marital status showed that the majority of patients (62.67%) are married. We also assessed the presence of children in female respondents, 22 women (45.81% of the total number of women) have 1 child. 54.67% of respondents have higher education, 51 respondents (68.00%) had a job, 16 of them (21.33%) are working pensioners. Most of them (88.00%) noted that the average monthly income per family member is

above the subsistence minimum. The study of living conditions showed that 65.33% of respondents live in urban areas, almost all (96.00%) have their own housing.

**Conclusion.** The medical social portrait of a patient at risk for osteoporosis has been compiled. The age, gender composition, social status were determined, and it was also established which chronic diseases they have in their medical history. Conducting this study is an important stage for the timely diagnosis and initiation of treatment of the disease.

*Keywords:* diseases of the musculoskeletal system, osteoporosis, questionnaires, patients

## Введение

Остеопороз – это серьезное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, которое в последствие приводит к возникновению переломов при незначительной травме [3]. Остеопороз, как и другие хронические заболевания, приводят к различным ограничениям нормальной жизни человека [6, 9, 11, 13]. Современные знания о факторах риска остеопороза, дают возможность предотвратить увеличение числа заболеваемости.

Цель исследования – провести социологическое исследование для определения медико-социального портрета пациента, находящегося в группе риска по остеопорозу.

## Методика

Нами было проведено исследование посредством самостоятельно разработанной оригинальной анкеты. Всего было опрошено 75 пациентов, наблюдающихся в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Смоленск). Опрос проводился анонимно и добровольно, во время приема врачей следующих специальностей: врача-эндокринолога, врача-хирурга и врача-травматолога-ортопеда.

Статистическая обработка результатов проводилась методами описательной статистики с расчетом абсолютных и относительных значений. Построение доверительного интервала (ДИ) проводилось по формуле для долей и частот методом Вальда. Значимость различий оценивалась с помощью точного критерия Фишера. Статистическая значимость признавалась при вероятности  $p < 0,05$ . Статистический анализ результатов произведен с помощью программы Microsoft Office Excel 2016 с использованием надстроек «Анализ данных» и AtteStat 12.0.5.

## Результаты исследования

По результатам исследования была составлена клинко-демографическая характеристика пациентов, наблюдающихся в ФГБУ «ФЦТОЭ» Минздрава России (табл. 1). С возрастом масса кости снижается, в связи с чем риск остеопоротических переломов возрастает. При анализе возрастной структуры выявлено, что больше половины респондентов (65,33%) старше 50 лет, что согласно клиническим рекомендациям, является одним из факторов риска развития остеопороза [3]. Женщины более подвержены болезням опорно-двигательного аппарата. Это связано с возрастными изменениями, происходящими в период менопаузы [5, 12, 14]. В результате нашего исследования установлено, что среди опрошенных преобладают лица женского пола (62,67%), что соответствует статистическим данным.

Оценка семейного положения показала, что большинство пациентов (62,67%) находятся в браке, остальные 37,33% на данный момент находятся не в браке (вдовец, никогда не был в браке, разведен). Мы также оценили наличие детей у респондентов женского пола, так как часто при беременности происходят изменения фосфорно-кальциевого обмена. У 8-ми опрошенных женщин (17,02% от общего количества женщин) – нет детей, у 22 женщин (45,81% от общего количества женщин) – есть 1 ребенок, у 16 (34,04% от общего количества женщин) – 2 ребенка и 1 женщина (2,13% от общего количества женщин) имеет многодетную семью. Многодетность является причиной алиментарной недостаточности, в частности кальция, что, в свою очередь, может приводить к остеопорозу в будущем [4, 7].

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, принимавших участие в исследовании

Характеристики		Абсолютный показатель, n=75	Относительный показатель, %	95% доверительный интервал
Возраст	Старше 50 лет	49	65,33	56,0-74,7
	Моложе 50 лет	28	37,33	27,9-46,8
Пол	Женский	47	62,67	53,2-72,1
	Мужской	28	37,33	27,9-46,8
Образование	Высшее	41	54,67	44,9-64,4
	Среднее	34	45,33	35,6-55,1
Сфера деятельности	Работающий	35	46,67	36,9-56,4
	Неработающий пенсионер	17	22,67	14,5-30,9
	Работающий пенсионер	16	21,33	13,3-29,4
	Безработный	7	9,33	3,6-15,0
Семейное положение	В браке	47	62,67	53,2-72,1
	Не в браке	28	37,33	27,9-46,8
Населенный пункт	Городская местность	49	65,33	56,0-74,7
	Сельская местность	26	34,67	25,3-44,0
Условия проживания	Собственная квартира	47	62,67	53,2-72,1
	Собственный дом	25	33,33	24,1-42,6
	Живу у родителей/ общежитие	3	4,00	0,2-7,8

Высшее образование имеют 54,67% опрошенных, среднее образование – 45,33%. Наличие места работы было отмечено у 51 респондента (68,00%), из них 16 человек (21,33%) – работающие пенсионеры. Большинство респондентов (88,00%) отметили среднемесячный доход на члена семьи выше прожиточного минимум, однако, были и те, чей доход составлял менее 14 375 руб. (12,00%). Исследование условий проживания показало, что 65,33% опрошенных проживают в городской местности, практически все (96,00%) имеют собственное жилье. Помимо социальных условий, было проанализировано у каких специалистов наблюдаются респонденты (табл. 2).

Таблица 2. Специалисты, у которых наблюдаются респонденты

Специалисты	Абсолютный показатель, n=75	Относительный показатель, %	95% доверительный интервал
Травматолог-ортопед	16	21,33	13,30-29,36
Кардиолог	15	20,00	12,16-27,84
Невролог	14	18,67	11,03-26,30
Хирург	13	17,33	9,91-24,75
Эндокринолог	12	16,00	8,81-23,19
Ни у кого	10	13,33	6,67-20,00
Другое	20	26,67	18,00-35,33

Примечание: респонденты могли выбрать несколько вариантов ответа

Установлено, что опрашиваемые наиболее часто наблюдаются у специалистов по следующим хроническим заболеваниям: артериальная гипертензия (38,67%), сахарный диабет (9,33%), заболевания щитовидной железы (6,67%) и ревматоидный артрит (4,00%). На вопрос «Как часто Вы посещаете медицинские организации?» 24 респондента (32,00%) ответили каждые полгода, 21 респондент (28,00%) – один раз в год, 17 респондентов (22,67%) – каждый месяц, 11 человек (24,67%) обращаются за медицинской помощью только по необходимости.

Следующим этапом исследования стала оценка готовности пациентов изменить свой образ жизни, в связи с имеющимися заболеваниями. 21 человек (28%) готовы изменить свой образ жизни, 18 опрашиваемых (24,00%) отметили, что им не было дано никаких рекомендаций, 19 человек

(25,33%) уже изменили свой образ жизни и придерживаются его более месяца, а 17 человек (22,67%) не хотят ничего менять.

При оценке действий, которые могли бы повлиять на правильное соблюдение всех врачебных назначений, были получены следующие результаты (рис. 1):

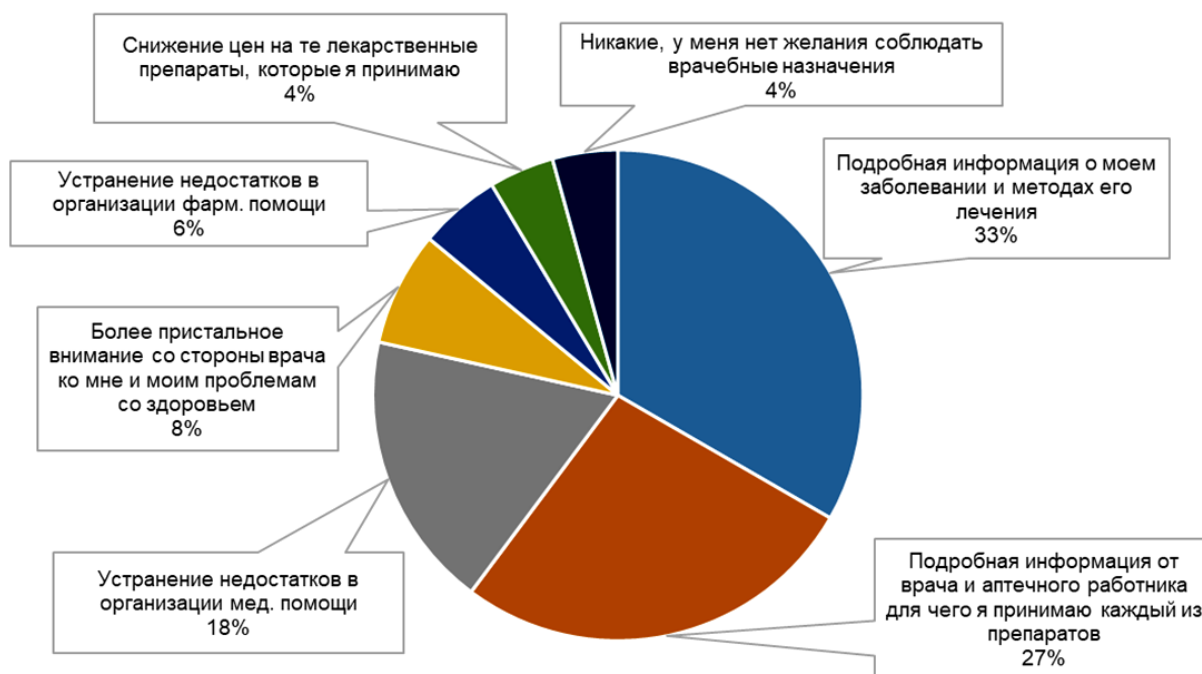


Рис. 1. Распределение ответов на вопрос «Какие действия могли бы способствовать, по Вашему мнению, правильному соблюдению всех врачебных назначений?» Респонденты могли выбрать несколько вариантов ответа

Для лечения остеопороза, по данным ГРЛС, всего используются 25 МНН, 10 из которых включены в Перечень ЖНВЛП [1, 2, 8], цены на которые контролирует государство. Таким образом, 40% препаратов пациент может самостоятельно подобрать по ценовому диапазону, исходя из своего бюджета. Однако, из них 12 МНН представлены лишь в 1 ТН на российском фармацевтическом рынке.

При анализе ответов респондентов, выявлена группа, которая не желает соблюдать врачебные назначения, и никакое совершенствование медико-фармацевтической помощи не может повлиять на комплаенс. На наш взгляд, трудности с приверженностью терапии могут возникнуть в любой возрастной группе, как среди мужчин, так и среди женщин, независимо от спектра образованности и социально-экономического статуса. На комплаентность большую роль оказывает сложность дозирования и формы приема лекарств, а также возникновение побочных эффектов от приема ЛП, в частности, бисфосфонатов, которые назначаются по результатам диагностики остеопороза [10].

По данным нашего исследования установлено, что более 30% респондентов для правильного соблюдения врачебных назначений необходимо знать более подробную информацию о заболевании, методах его лечения, а также, в частности, детальную информацию о самих ЛП, которую они хотели бы получать как от лечащего врача, так и от фармацевтического работника. Это показывает, что, несмотря на огромное количество информации в открытом доступе (сеть Интернет, инструкции по применению ЛП и др.), пациенты хотят получать достоверную информацию от медицинских и фармацевтических профессионалов.

В Российской Федерации проблеме оптимизации медицинской и фармацевтической помощи уделяется огромное внимание, однако, в ходе исследования нами установлено, что есть часть респондентов, которой хотелось бы видеть устранение недостатков в системе здравоохранения, что на их взгляд, приведет к соблюдению всех врачебных назначений.

Доказано, что приверженность выше, если пациент верит в успех терапии, обладает достаточными знаниями о применяемом ЛП, получает поддержку семьи, близких или друзей. Все это формирует дальнейшую мотивацию к соблюдению лекарственной терапии. В ходе нашего исследования

установлено, что лишь 10 респондентов (13,33%) полностью выполняют предписания врача или рекомендации фармацевтического работника.

## Заключение

Таким образом, нами составлен медико-социальный портрет пациента, находящегося в группе риска по остеопорозу – это женщина, в возрасте старше 50 лет, имеющая высшее образование, трудоустроенная, с доходом выше прожиточного минимума, проживающая в городской местности в собственном жилье, замужем, имеющая одного ребенка. Пациент имеет сопутствующее заболевание сердечно-сосудистой системы, посещает медицинские организации не реже раза в полгода и наблюдается у ряда специалистов, в частности, врача-травматолога-ортопеда и врача-кардиолога, в связи с имеющимися хроническими заболеваниями, готов изменить свой образ жизни.

## Литература (references)

1. Алексеева В.А., Крикова А.В. Анализ рынка препаратов для лечения остеопороза и перспективы его развития в Российской Федерации // Ремедиум. – 2023. – №2. – С.123-127. [Alekseeva V.A., Krikova A.V. *Remedium*. Analiz rynka preparatov dlja lechenija osteoporoz i perspektivy ego razvitija v Rossijskoj Federacii. – 2023. – N2. – P. 123-127. (in Russian)]
2. Алексеева В.А., Овсянкин А.В., Кузьминова Е.С., Крикова А.В., Крутикова Н.Ю., Зайцева В.М. Профилактика и лечение остеопений у детей и подростков в Российской Федерации // Вестник Смоленской Государственной медицинской академии. – 2021. – Т.20, №3. – С. 72-79. [Alekseeva V.A., Ovsjankin A.V., Kuz'minova E.S., et al. *Vestnik Smolenskoj Gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Profilaktika i lechenie osteopenij u detej i podrostkov v Rossijskoj Federacii. – 2021. – V. 20, N3. – P. 72-79. (in Russian)]
3. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. // Остеопороз и остеопатии. – 2021. – Т. 24, №2. – С. 4-47. [Belaya Z.E., Belova K.Y., Biryukova E.V. et al. *Osteoporoz i osteopatii*. Osteoporosis and Bone Diseases. – 2021. – V. 24, N2. – P. 4-47. (in Russian)]
4. Гасанова А.Б., Х Т., Эседова А.Э., и др. Постменопаузальные нарушения у многорожавших женщин // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т.13, №5. – С. 88-91. [Gasanova A.B., Kh T., Ésedova A.É. et al. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. – 2013. – V. 13, N5. – P. 88-91. (in Russian)]
5. Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю. и др. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. – 2018. – Т. 24, №1. – С. 155-168. [Lesnyak O.M., Baranova I.A., Belova K.Y., et al. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. Traumatology and Orthopedics of Russia. – 2018. – V. 24, N1. – P. 155-168. (in Russian)]
6. Помников В.Г., Токаева С.С., Абазиева Н.Л. и др. Остеопороз позвоночника как мультидисциплинарная проблема и состояние жизнедеятельности больных // Медицинский совет – 2015. – №4. – С.102-103. [Pomnikov V.G., Tokaeva S.S., Abazieva N.L. et al. *Meditsinskiy sovet*. Medical Council. – 2015. – N4. – P. 102-103. (in Russian)]
7. Раззоков А. А., Эхсонов А. С. Особенности течения остеопороза у многорожавших женщин с переломами шейки бедра и их последствиями при постменопаузальном остеопорозе // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана. – 2019. – Т. 9, №4. – С. 403-416. [Razzokov A. A., Ekhsenov A. S. *Medicinskij vestnik Nacional'noj akademii nauk Tadjikistana*. Medical Bulletin of the National Academy of Sciences Tadjikistana. – 2019. – V. 9, N4. – P. 403-416. (in Russian)]
8. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12 декабря 2019 г. № 2406-р «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2020 год» [Rasporyazhenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 12 dekabrya 2016 g. №2406-r «Perechen' zhiznlenno neobhodimyh i vazhnejshih lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya na 2020 god». Russian Government Order of December 12, 2019 No.2406-r «The list of vital and essential medicines for medical use for 2020». (in Russian)]
9. Тюкавин А.И., Соломенников А.В., Умаров С.З. Современные технологии диагностики и лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата (Лекция для фармацевтов – по направлению подготовки 38.03.07 «Товароведение») // Формулы Фармации. – 2022. – Т.4, №3. – С. 64-80. [Tyukavin A.I.,

- Solomennikov A.V., Umarov S.Z. *Formuly farmacii*. Pharmacy Formulas. – 2022. – V.4, N3. – P. 64-80. (in Russian)]
10. Alekseeva V.A., Ovsyankin A.V., Kuzminova E.S., et al. Osteoporosis: assessment of diagnostic techniques for drug therapy administration // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2023. – V.22, N2. – P.67-73.
  11. Anupama D.S., Noronha J.A., Acharya K.V. et al. Effect of Lifestyle Modification Intervention Programme on Bone Mineral Density among Postmenopausal Women with Osteoporosis // Sultan Qaboos University Hospital. – 2023. – V. 23, N3. – P. 387-393.
  12. Panahi N., Saeedi Moghaddam S., Fahimfar N., et al. Trend in global burden attributable to low bone mineral density in different WHO regions: 2000 and beyond, results from the Global Burden of Disease (GBD) study 2019 // Endocrine Connections. – 2023. – V. 12, N10. – P. e230160.
  13. Spångeus A., Willerton C., Enthoven P. et al. Patient Education Improves Pain and Health-Related Quality of Life in Patients with Established Spinal Osteoporosis in Primary Care-A Pilot Study of Short- and Long-Term Effects // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2023. – V. 20, N6. – P. 4933.
  14. Woolf A.D., Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions // Bulletin of the World Health Organization. – 2003. – V. 81, N9. – P.646-656.

### Информация об авторах

*Алексева Василина Александровна* – аспирант кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vasilina.alekseeva@pharminnotech.com

*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

*Акуленков Андрей Юрьевич* – обучающийся фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: reninandrej@gmail.com

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 22.01.2024

Принята к печати 15.03.2024

УДК 615.451.21

3.4.3 Организация фармацевтического дела

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.34 EDN: WNNRBQ

**АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ГРУППЫ «АНКСИОЛИТИКИ»**

© Китаев В.Р., Болгов А.С., Еригова О.А., Гудкова А.А., Чистякова А.С.

*Воронежский государственный университет, Россия, 394006, Воронеж, Университетская площадь, 1**Резюме*

**Цель.** Провести структурный анализ ассортимента лекарственных средств группы «Анксиолитики».

**Методика.** Для исследования структуры ассортимента лекарственных препаратов фармакологической группы «Анксиолитики» были использованы открытые информационные ресурсы: Государственный реестр лекарственных средств, фармакологические справочники Видаль, РЛС и интернет-ресурс «Аналит Фармация». Полученные данные актуальны на 01 декабря 2023 года.

**Результаты.** Было выявлено, что на Российском фармацевтическом рынке анксиолитических лекарственных препаратов, представлено 17 международных непатентованных и 52 торговых наименования. Всего 82 ассортиментные позиции производятся 46 компаниями-производителями, большинство из которых являются отечественными (78%). Показано, что препараты представлены в 11 различных лекарственных формах, преимущественно в виде твердых дозированных форм (таблетки), составляющих 80% ассортимента. Оценка ассортимента в аптеках г. Воронеж показала наличие 30% препаратов от всего перечня, представленного на Российском фармацевтическом рынке.

**Заключение.** В рамках проведенного исследования выявлено, что рынок анксиолитических препаратов в России характеризуется широким ассортиментом, преимущественно отечественным производством и высоким уровнем информационного спроса на отдельные препараты. Однако проблемы с доступностью в аптеках могут требовать дополнительного внимания и регулирования.

*Ключевые слова:* анксиолитики, анализ ассортимента, лекарственные средства

**ANALYSIS OF THE RANGE OF MEDICINES OF THE «ANXIOLYTICS» GROUP**

Kitaev V.R., Bolgov A.S., Erigova O.A., Gudkova A.A., Chistjakova A.S.

*Voronezh State University, 1, Universitetskaya square, 394006, Voronezh, Russia**Abstract*

**Objective.** To conduct a structural analysis of the range of drugs in the anxiolytics group.

**Methods.** To study the structure of the range of drugs of the pharmacological group «Anxiolytics», open information resources were used: the «grls.rosminzdrav.ru», Vidal pharmacological reference books, «rlsnet.ru» and the Internet resource «Analit.net». The data obtained is current as of December 1, 2023.

**Results.** It was revealed that 17 international generic and 52 trade names are represented on the Russian pharmaceutical market of anxiolytic drugs. A total of 82 product lines are produced by 46 manufacturing companies, the majority of which are domestic (78%). It is shown that the drugs are presented in 11 different dosage forms, mainly in the form of solid dosage forms (tablets), making up 80% of the range. An assessment of the assortment in pharmacies in the city of Voronezh showed the presence of 30% of the drugs from the entire list presented on the Russian pharmaceutical market.

**Conclusion.** As part of the study, it was revealed that the market of anxiolytic drugs in Russia is characterized by a wide range, mainly domestic production and a high level of information demand for individual drugs. However, availability issues in pharmacies may require additional attention and regulation.

*Keywords:* anxiolytics, assortment analysis, medicines



## Введение

Современное общество все больше подвержено влиянию стресса. Стресс является пусковым механизмом возникновения различных психических нарушений, наиболее распространенным из которых, являются тревожные расстройства [1-4]. В норме чувство тревоги присутствует у каждого человека, что выражается в виде ощущения беспокойства, нервного напряжения. Тревога – это механизм адаптации человека к возможной опасности или перед серьезным событием (нервное напряжение перед важной поездкой, событием, беспокойство за себя и близких людей, и т.д.). Однако, тревожность может выходить за пределы нормального ответа организма, приобретая патологический оттенок, что специалистами будет рассматриваться как тревожное расстройство. Тревожное расстройство может наблюдаться у любых возрастных категорий граждан [5-6]. Терапия подобного рода заболеваний разнообразна, включает целый ряд лекарственных средств различных фармакологических групп [2, 7, 8], в том числе и препараты из фармакологической группы «Анксиолитики» [9-14] (код АТХ N05B, нозологическая классификация (МКБ 10) F00-F99 КЛАСС V Психические расстройства и расстройства поведения). Учитывая тот факт, что в настоящее время число лиц с тревожным расстройством возрастает, одной из задач медицины и фармацевтической промышленности является обеспечение адекватной помощи населению с подобным заболеванием, а также мониторинг ситуации на фармацевтическом рынке и его расширение за счет создания новых лекарственных средств [15-18].

Цель исследования – структурный анализ ассортимента лекарственных средств группы «Анксиолитики».

## Методика

Для исследования структуры ассортимента лекарственных препаратов фармакологической группы «Анксиолитики» (код АТХ N05B, нозологическая классификация (МКБ 10) F00-F99 КЛАСС V Психические расстройства и расстройства поведения) были использованы следующие открытые информационные ресурсы: Государственный реестр лекарственных средств (данные актуальны на 01.12.2023) [19]; фармакологические справочники Видаль, РЛС [11, 20]; интернет-ресурс «Аналит Фармация» (данные актуальны на 01.12.2023) [21].

В работе были применены как теоретические методы анализа, так и эмпирические, в частности, были использованы методы группировки, сравнения, структурный анализ и контент-анализ.

## Результаты исследования и их обсуждение

Оценка ассортимента лекарственных средств из фармакологической группы «Анксиолитики» по состоянию на декабрь 2023 г. показала наличие 17 международных непатентованных наименований (МНН), включающих 52 торговых наименований (ТН). В наибольшем количестве представлены препараты на основе аминокислоты, бромгидрохлорфенилбензодиазепина и тофизопама (23%, 13% и 12% соответственно). В структуре ассортимента изучаемой группы присутствуют препараты синтетического происхождения, препаратов на основе животного или растительного сырья на настоящий момент не зарегистрировано (рис. 1).

Выявлено, что препараты фармакологической группы «Анксиолитики» в соответствии с Распоряжением Правительства РФ от 12.10.2019 N 2406-р включены в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, в частности, Гидроксизин (раствор для внутримышечного введения; таблетки, покрытые оболочкой), Диазепам (таблетки; раствор для внутривенного и внутримышечного введения), Мидазолам (раствор для инъекций), Оксазепам (таблетки, покрытые оболочкой), Тофизолам (таблетки), Феназепам (таблетки; раствор для внутривенного и внутримышечного введения) [23].

Обеспечение лекарственными препаратами из исследуемой группы может осуществляться в рамках льготного лекарственного обеспечения. Льготное лекарственное обеспечение населения в РФ регламентируется Федеральным законом «О государственной социальной помощи» от 17.07.1999 N 178-ФЗ, порядок назначения – приказом Минздрава России от 24.11.2021 N 1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также Правил

оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов» [24, 25]. Постановление Правительства РФ от 30.07.1994 N 890 (ред. от 14.02.2002) «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» определяет категории заболеваний и группы населения, которым данные лекарственные препараты могут быть отпущены бесплатно [26]. Для амбулаторного лечения льготных категорий граждан наиболее предпочтительны следующие лекарственные формы: все таблетированные формы и капсулы, как наиболее удобные для самостоятельного применения.

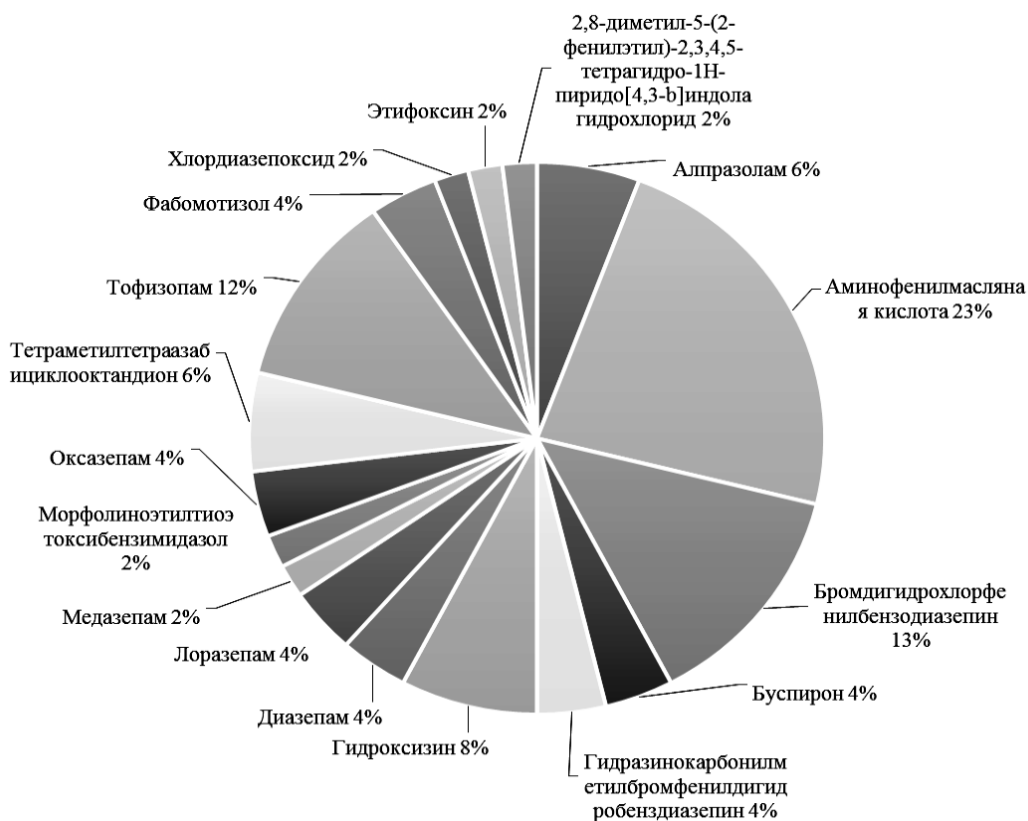


Рис. 1. Ассортимент лекарственных препаратов группы «Анксиолитики», критерий – состав, МНН

Установлено, что по величине показателя индекса информационного спроса (Индекс Вышковского) [22] среди лекарственных препаратов изучаемой группы лидируют: Афабазол (0,318), Грандаксин (0,278), Атаракс (0,236), Фенибут (0,191), Феназепам (0,185), Адаптол (0,101).

Установлено, что в структуре ассортимента 11 различных лекарственных форм из групп твердых и жидких, что предоставляет достаточную широту выбора всем категориям потребителей. Наиболее широко представленными являются твердые дозированные лекарственные формы для приема внутрь, из которых преобладают таблетки, составляющие больше половины всего ассортимента (80% от всего ассортимента). Раствор для внутривенного и внутримышечного введения составляет 12%, капсулы – 5%, порошок для приготовления раствора для приема внутрь, раствор ректальный и концентрат для приготовления раствора для инфузий – каждый по 1% (рис. 2).

Анализ ассортимента лекарственных препаратов группы «Анксиолитики» выявил наличие 82 ассортиментные позиции с учетом фирм-производителей, причем наибольшее число препаратов отечественного производства – 64 препарата. Они производятся 46 компаниями-производителями, из которых 78% составляют отечественные. Ведущее место среди производителей составляет продукция АО «Усолъе-Сибирский химфармзавод» и АО «Органика» (по 6 ЛП у каждого производителя).



Рис. 2. Ассортимент лекарственных препаратов группы «Анксиолитики», критерий – лекарственные формы

Доля лекарственных препаратов импортного производства составляет 12% от общего числа. Это свидетельствует о невысокой зависимости данной группы от зарубежных производителей. Тем не менее, для двух лекарственных препарата – Элениум (МНН – Хлордиазепоксид) и Стрезам (МНН – Этифоксин), не имеющих аналогов среди лекарственных препаратов отечественного производства, данный вопрос является актуальным и требует особого внимания. На рис. 3 представлена структура долевого распределения по странам-производителям. В таблице представлены производители исследуемых лекарственных препаратов с указанием страны и занимаемой долей рынка.

При оценке условий хранения лекарственных препаратов фармакологической группы «Анксиолитики» было показано, что все ассортиментные позиции должны храниться в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте. Температурный режим хранения для большинства препаратов рекомендован до 25°C, а для препаратов, имеющих в своем составе алпразолам, буспилона, медазепам, оксазепам, этифоксин – до 30°C. Лекарственные препараты, включающие в состав лоразепам относятся к списку психотропных веществ (список III), оксазепам – к перечню наркотических средств.

При оценке особенностей использования лекарственных препаратов изучаемой группы, было выявлено, что препараты на основе аминасаяной кислоты и гидроксизина назначаются по строгим показаниям и допустимы к применению у детей с 3-х летнего возраста, на основе диазепама и оксазепама – с 6-и лет, препараты, включающие лоразепам – с 12-и лет, а медазепам – с 10-и лет. Остальные лекарственные препараты группы «Анксиолитики» разрешены к применению с 18-и летнего возраста. Применение лекарственных препаратов данной группы в гериатрической практике допустимо с осторожностью и зачастую рекомендовано снижение дозы, назначаемой взрослым пациентам.

Ассортиментный анализ лекарственных препаратов группы «Анксиолитики» по интернет-ресурсу «Аналит Фармация» показал, что в аптеках г. Воронеж представлено только 30% ЛП. Наиболее широко представлены препараты аминасаяной кислоты – 16 (46%), тофизопама и гидроксизина – по 5 (14%). Такой низкий показатель связан с тем, что в любом интернет-источнике доступна информация о наличии только безрецептурных ЛП и ЛП отпускаемых по рецепту формы

№107-1/у. Остальные 70% ЛП данной группы подлежат предметно-количественному учету и отпускаются в соответствии с нормативной документацией на рецептурных бланках формы N 148-1/у-88. Информация о наличии данных лекарственных препаратах не предоставляется в открытом доступе, а предоставляется только в аптечной организации при наличии правильно оформленного рецепта.

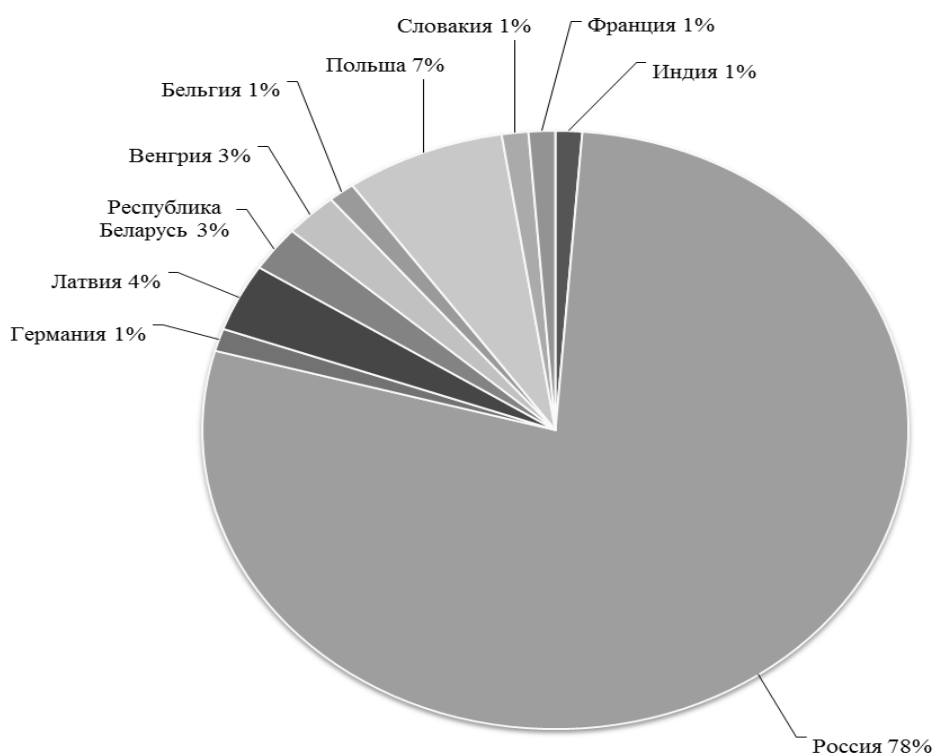


Рис. 3. Ассортимент лекарственных препаратов группы «Анксиолитики», критерий – страна-производитель

Таблица. Ассортимент лекарственных препаратов группы «Анксиолитики», критерий – производитель

Производитель	Количество
Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд (Индия)	1 (1,2%)
АО Органика (Россия)	6 (7,3%)
Драгенофарм Апотекар Пюшль ГмбХ (Германия)	1 (1,2%)
АО Рафарма (Россия)	1 (1,2%)
АО Фармпроект (Россия)	2 (2,4%)
АО Олайнфарм (Латвия)	3 (3,7%)
ОАО Самарамедпром (Россия)	1 (1,2%)
ООО ЮжФарм (Россия)	1 (1,2%)
РУП Белмедпрепараты (Республика Беларусь)	1 (1,2%)
ФГУП МОСКОВСКИЙ ЭНДОКРИННЫЙ ЗАВОД (Россия)	5 (5,1%)
ООО В-МИН (Россия)	1 (1,2%)
АО Усолье-Сибирский химфармзавод (Россия)	6 (7,3%)
ООО Озон (Россия)	1 (1,2%)
ООО Озон Фарм (Россия)	1 (1,2%)

## Продолжение таблицы

Производитель	Количество
ОАО Авексима Сибирь (Россия)	2 (2,4%)
ОАО Ирбитский химфармзавод (Россия)	1 (1,2%)
АО ПФК Обновление (Россия)	1 (1,2%)
АО АКРИХИН (Россия)	2 (2,4%)
АО ВЕРТЕКС (Россия)	2 (2,4%)
ОАО Тюменский химико-фармацевтический завод (Россия)	1 (1,2%)
ООО НПО ФармВИЛАР (Россия)	1 (1,2%)
ОАО ДАЛЬХИМФАРМ (Россия)	3 (3,7%)
АО Валента Фарм (Россия)	4 (4,9%)
АО Новосибхимфарм (Россия)	1 (1,2%)
АО Татхимфармпрепараты (Россия)	2 (2,4%)
ОАО Мосхимфармпрепараты (Россия)	2 (2,4%)
ООО Элара (Россия)	1 (1,2%)
ООО ПРАНАФАРМ (Россия)	1 (1,2%)
ЗАО Фармацевтический завод ЭГИС 9900 Kormend, Matyas kiraly ut 65, Hungary (Венгрия)	1 (1,2%)
ЮСБ Фарма С.А. (Бельгия)	1 (1,2%)
АО Биохимик (Россия)	2 (2,4%)
ЗАО Канонфарма продакшн (Россия)	2 (2,4%)
Тархоминский фармацевтический завод Польфа А.О. (Польша)	6 (7,3%)
Эйч Би Эм Фарма с.р.о. Sklabinska 30, 03680 Martin, Slovak Republic (Словакия)	1 (1,2%)
ЗАО ЛЕККО (Россия)	1 (1,2%)
СООО Лекфарм (Республика Беларусь)	1 (1,2%)
ЗАО Корпорация Олифен (Россия)	1 (1,2%)
ЗАО Фармацевтический завод ЭГИС 1165 Budapest, Vokenyfoldi ut 118-120, Hungary (Венгрия)	1 (1,2%)
АО Фармасинтез (Россия)	1 (1,2%)
НАО Северная звезда (Россия)	1 (1,2%)
АО Отисифарм Про (Россия)	2 (2,4%)
ОАО Фармстандарт-Лексредства (Россия)	2 (2,4%)
АО Биоком (Россия)	1 (1,2%)
ЗАО ОХФК (Россия)	1 (1,2%)
БИОКОДЕКС (Франция)	1 (1,2%)
ООО ИИХР (Россия)	1 (1,2%)

## Заключение

На отечественном рынке анксиолитических лекарственных препаратов, представлено 17 международных непатентованных и 52 торговых наименования. Всего 82 ассортиментные позиции производятся 46 компаниями-производителями, большинство из которых являются отечественными (78%). Выявлено отсутствие лекарственных растительных препаратов, что открывает перспективы разработки лекарственных растительных препаратов, обладающих анксиолитическим действием.

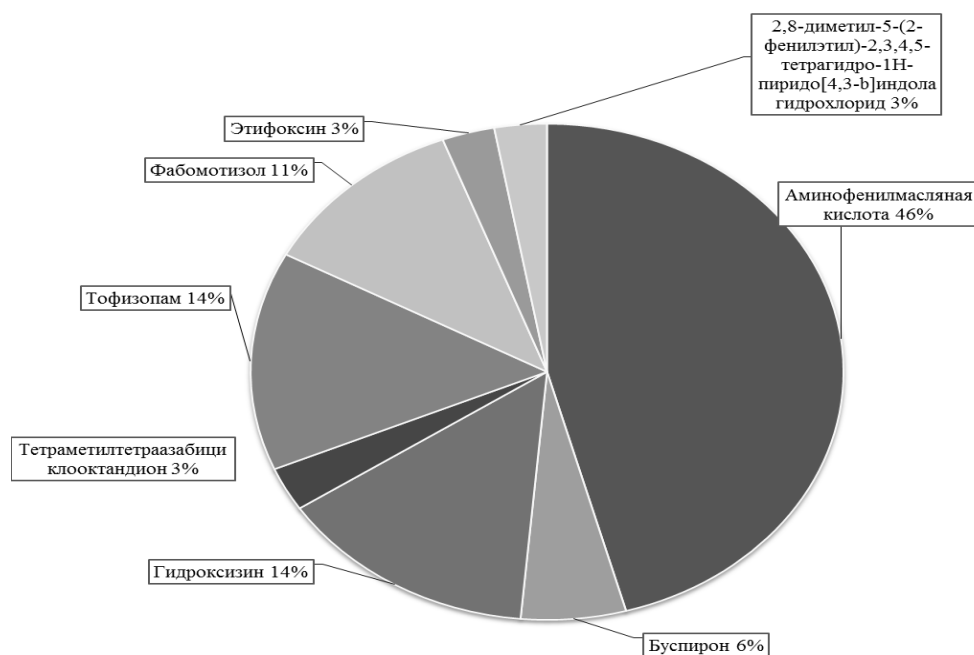


Рис. 4. Ассортимент лекарственных препаратов группы «Анксиолитики» в аптеках г. Воронеж, критерий – состав, МНН

Препараты представлены в 11 различных лекарственных формах, преимущественно в виде твердых дозированных форм (таблетки), составляющих 80% открывают информацию о наличии только 30% препаратов от зарегистрированных на Российском фармацевтическом рынке.

Таким образом, рынок анксиолитических препаратов в России характеризуется широким ассортиментом, преимущественно отечественным производством и высоким уровнем информационного спроса на отдельные препараты. Однако проблемы с доступностью в аптеках могут требовать дополнительного внимания и регулирования.

## Литература (references)

1. Сиволап Ю.П. Систематика и лечение тревожных расстройств // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т.120, №7. – С. 121-127. [Sivolap Ju. P. *Sistematika i lechenie trevozhnyh rasstrojstv*. Journal of Neurology and Psychiatry. C.C. Korsakov – 2020. – V.120, N7. – P. 121-127. (in Russian)]
2. Котова О.В., Беляев А.А., Акарачкова Е.С. Современные методы диагностики и лечения тревожных и депрессивных расстройств // Российский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2021. – Т.5, №10. – С. 648-653. [Kotova O.V., Belyaev A.A., Akarachkova E.S. *Sovremennye metody diagnostiki i lechenija trevozhnyh i depressivnyh rasstrojstv*. Russian medical journal. Medical Review. – 2021. – V.5, N10. – P. 648-653. (in Russian)]
3. Ipser J.C., Wilson D., Akindipe T.O., Sager C., Stein D.J. Pharmacotherapy for anxiety and comorbid alcohol use disorders // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2015. – V.1. Art. No.: CD007505.
4. Бобров, А.Е., Усатенко Е.В. Концепция тревожных расстройств: основные тенденции развития // Социальная и клиническая психиатрия. – 2021. – Т.31, №4. – С. 62-70 [Bobrov A. E., Usatenko E.V. *Koncepcija trevozhnyh rasstrojstv: osnovnye tendencii razvitija*. Social and clinical psychiatry. – 2021. – V.31, N4. – P. 62-70 (in Russian)]
5. Аронов П.В., Бельская Г.Н., Никифоров И.А. Клинический опыт ведения пациентов с тревожным расстройством // Российский медицинский журнал. – 2023, №3. – С. 35-38. URL:[https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Klinicheskiy\\_opyt\\_vedeniya\\_pacientov\\_s\\_trevoghnym\\_rasstroystvom/#ixzz8JWOdUHWw](https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Klinicheskiy_opyt_vedeniya_pacientov_s_trevoghnym_rasstroystvom/#ixzz8JWOdUHWw) [Aronov P.V., Belskaya G.N., Nikiforov I.A. *Klinicheskiy\_opyt\_vedeniya\_pacientov\_s\_trevoghnym\_rasstrojstvom*. Russian medical journal. – 2023, N3. – P.35-38. (in Russian)]

6. Шавловская О.А. Терапия тревожных состояний // Медицинский совет. – 2019, №6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/terapiya-trevozhnyh-sostoyaniy> [Shavlovskaya O.A. *Terapiya trevozhnyh sostoyaniy*. Medical advice. – 2019, N6. (in Russian)]
7. Левин О.С. Тревожные расстройства в общеклинической практике // Медицинский совет. – 2017, №10. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/trevozhnye-rasstroystva-v-obsheklinicheskoy-praktike> [Levin O.S. *Trevozhnye rasstroystva v obshheklinicheskoy praktike*. Medical advice. – 2017, N10. (in Russian)]
8. Корабельникова Е.А. Тревожные расстройства в условиях пандемии Covid-19 // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2021, №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/trevozhnye-rasstroystva-v-usloviyah-pandemii-covid-19> [Korabelnikova E. A. *Trevozhnye rasstroystva v usloviyah pandemii Covid-19*. Medical Bulletin of the North Caucasus. – 2021, N1. (in Russian)]
9. Клинические рекомендации Генерализованное тревожное расстройство URL: <https://psychiatr.ru/download/5630?view=1&name=Проект+ГТР+дети.pdf> [Klinicheskie rekomendacii *Generalizovannoe trevozhnoe rasstroystvo* (in Russian)]
10. Шавловская О.А. Терапия тревожных состояний препаратами растительного происхождения // Эффективная фармакотерапия. 2016. – №25. URL: <https://umedp.ru/upload/iblock/ea7/shavlovskaya.pdf> [Shavlovskaya O.A. *Terapiya trevozhnyh sostoyaniy preparatami rastitel'nogo proishozhdeniya*. Effective pharmacotherapy. 2016. - N25. (in Russian)]
11. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента. 01.12.2023 URL: <https://www.rlsnet.ru/> [Jenciklopedija lekarstv i tovarov aptechnogo assortimenta. Encyclopedia of drugs and pharmacy products. (in Russian)]
12. Поладашвили Р.О. Анксиолитические средства // Тенденции развития науки и образования. – 2021. – №73-2. – С. 56-59 [Poladashvili R. O. *Anksioliticheskie sredstva*. Trends in the development of science and education. – 2021. – N73-2. – P. 56-59 (in Russian)]
13. Хачева К. К., Глазунов А. Б., Камчатнов П. Р. Эффективность и безопасность наиболее часто назначаемых в Российской Федерации препаратов с анксиолитическим действием // Лечебное дело. – 2019. – №4. – С. 15-27. [Khacheva K.K., Glazunov A.B., Kamchatnov P.R. *Jefferktivnost' i bezopasnost' naibolee chasto naznachaemyh v Rossijskoj Federacii preparatov s anksioliticheskim dejstviem*. Medical business. – 2019. – N4. – P. 15-27. (in Russian)]
14. Тогузова А.А. Маркетинговые исследования рынка лекарственных средств из группы анксиолитики // Medicine and Pharmaceuticals: Current Issues and Research : international Conference : collection of scientific conference materials, Basel, 26 апреля 2018 года. – Basel: Open European Academy of Public Sciences, 2018, С. 13-19. [Toguzova A. A. *Marketingovye issledovaniya rynka lekarstvennyh sredstv iz gruppy anksiolitiki*. Medicine and Pharmaceuticals: Current Issues and Research : international Conference: collection of scientific conference materials, Basel, 26 .04 2018. – Basel: Open European Academy of Public Sciences, 2018. – С. 13-19. (in Russian)]
15. Лебедев А.А., Блаженко А.А., Гольц В.А. 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., Golts V.A. *Dejstvie analogov kisspeptina na povedenie Danio rerio*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2022. – V.20, N2. – P. 201-210. (in Russian)]
16. Приходько В.А., Кан А.В., Сысоев Ю. И., Оковитый С.В. Анксиолитическая активность нового производного аллилморфолина у рыб *Danio rerio* в тесте «Новый аквариум» // Бюллетень медицинской науки. – 2021. – Т.23, №3. – С. 83-86 [Prihodko V.A., Kan A.V., Sysoev Yu.I., Okovity S.V. *Anksioliticheskaja aktivnost' novogo proizvodnogo allilmorfolina u ryb Danio rerio v teste «Novyj akvarium»* Bulletin of Medical Science. – 2021. – V.23. – N3. – P. 83-86 (in Russian)]
17. Perez M., Заваденко Н.Н., Скипетрова Л.А. и др. Эффективность и безопасность дневного анксиолитика, содержащего технологически обработанные антитела к белку S100. Обзор клинических исследований // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2023. – №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-i-bezopasnost-dnevnogo-anksiolitika-soderzhashego-tehnologicheskii-obrabotannye-antitela-k-belku-s100-obzor> [Perez M., Zavadenko N.N., Skipetrova L.A. i dr. *Jefferktivnost' i bezopasnost' dnevnogo anksiolitika, sodержashhego tehnologicheskii obrabotannye antitela k belku S100*. *Obzor klinicheskikh issledovaniy*. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. – 2023. – N3. (in Russian)]
18. Аронов П.В., Бельская Г.Н., Никифоров И.А. Клинический опыт ведения пациентов с тревожным расстройством // Российский медицинский журнал. – 2023. – №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskij-opyt-vedeniya-patsientov-s-trevozhnym-rasstroystvom> [Aronov P.V., Belskaya G.N., Nikiforov I.A. *Klinicheskij opyt vedeniya pacientov s trevozhnym rasstroystvom*. Russian medical journal. – 2023. – N3. (in Russian)]
19. Государственный реестр лекарственных средств. 01.12.2023. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> [Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. State register of medicines. (in Russian)]
20. Справочник лекарственных препаратов Видаль. 01.12.2023 URL: <https://www.vidal.ru/> [Spravochnik lekarstvennyh preparatov Vidal'. Vidal Medicines Guide. 01.12.2023. (in Russian)]

21. Сервис поиска лекарств и товаров аптечного ассортимента. 01.12.2023 URL: <https://www.analit.net/apteka/> [*Servis poiska lekarstv i tovarov aptechnogo assortimenta*. Search service for medicines and pharmacy products. 01.12.2023. (in Russian)]
22. Индекс Вышковского. 01.12.2023 URL: <https://www.rlsnet.ru/news/indeks-vyskovskogo-snova-dostupen-na-saite-rlsnetru-13597> [*Indeks Vyshkovskogo/ Vyshkovsky index*. 01.12.2023. (in Russian)]
23. Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 N 2406-р (ред. от 09.06.2023) «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_335635/a80818c7d9593b31dbd0d3418aec02298bd57d6d/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/a80818c7d9593b31dbd0d3418aec02298bd57d6d/) [*Rasporyazhenie Pravitel'stva RF ot 12.10.2019 N 2406-r (red. ot 09.06.2023) «Ob utverzhdenii perechnya zhiznlenno neobhodimyh i vazhnejshih lekarstvennyh preparatov, a takzhe perechnej lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennyh preparatov, neobhodimyh dlya okazaniya medicinskoj pomoshchi»*. (in Russian)]
24. Федеральный закон «О государственной социальной помощи» от 17.07.1999 N178-ФЗ URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_23735/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_23735/) (in Russian)]
25. Приказ Минздрава России от 24.11.2021 N 1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов» URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_401865/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_401865/) (in Russian)]
26. Постановление Правительства РФ от 30.07.1994 N 890 (ред. от 14.02.2002) «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_4208/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_4208/) (in Russian)]

### Информация об авторах

*Китаев Владислав Романович* – студент ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

*Болгов Алексей Сергеевич* – аспирант ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. E-mail: [abolgov753@gmail.com](mailto:abolgov753@gmail.com)

*Еригова Оксана Андреевна* – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО Воронежский государственный университет Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. E-mail: [oerigova@mail.ru](mailto:oerigova@mail.ru)

*Гудкова Алевтина Алексеевна* – доктор фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. E-mail: [al.f84@mail.ru](mailto:al.f84@mail.ru)

*Чистякова Анна Сергеевна* – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. E-mail: [anna081189@yandex.ru](mailto:anna081189@yandex.ru)

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 17.02.2024

Принята к печати 15.03.2024



## НЕКРОЛОГ

DOI: 10.37903/vsgma.2024.1.35 EDN: XCOPDI

**СВЕТЛОЙ ПАМЯТИ  
РЕШЕДЬКО ВЯЧЕСЛАВА ВАСИЛЬЕВИЧА  
ДОЦЕНТА КАФЕДРЫ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ  
СМОЛЕНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА**

IN MEMORY OF  
RESHEDKO VYACHESLAV VASILIEVICH  
ASSOCIATED PROFESSOR OF THE DEPARTMENT OF PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY  
OF THE SMOLENSK STATE MEDICAL UNIVERSITY



Решедько Вячеслав Васильевич  
кандидат медицинских наук, доцент  
(04.02.1940 - 30.03.2024)

30 марта 2024 года на 85 году жизни после тяжёлой продолжительной болезни скончался кандидат медицинских наук доцент кафедры патологической физиологии Вячеслав Васильевич Решедько.

Вячеслав Васильевич прожил яркую и интересную жизнь. Отличительными его чертами стали глубокая человечность, подлинная интеллигентность, высокий профессионализм, жизнелюбие и оптимизм.

Вячеслав Васильевич окончил лечебный факультет Смоленского государственного медицинского института в 1963 году и поступил в аспирантуру по специальности «патологическая физиология».

По окончании аспирантуры В.В. Решедько начал работать на кафедре патологической физиологии ассистентом, а позже доцентом кафедры. В 1968 году Вячеслав Васильевич успешно защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по теме «Материалы к состоянию сосудисто-тканевой проницаемости при злокачественном росте в условиях клиники и эксперимента». В 1971 году он был утвержден в учёном звании доцент.

На протяжении всей своей трудовой деятельности Вячеслав Васильевич активно участвовал в общественной жизни института. С 1972 по 1983 год исполнял обязанности декана педиатрического факультета СГМИ. Все студенты уважали и любили его за сердечность, справедливость и весёлый нрав.

Вячеслав Васильевич не останавливался на достигнутом, всегда стремясь к развитию и совершенствованию своих знаний, освоению новых высот патофизиологии. Он постоянно повышал уровень квалификации, обучаясь у основоположников патофизиологической науки страны, например, академика Н.Н. Зайко, профессора Н.И. Лосева. Зачитывался научной литературой, делился новыми знаниями с коллегами по работе, внедряя их в учебный процесс. Технически одарённый от природы, он, умелый изобретатель и рационализатор, обладал способностью к усовершенствованию любого оборудования и устройств. На протяжении всей жизни использовал передовые технологии как в учебном процессе, так и в научно-исследовательской деятельности кафедры.

За свою многолетнюю и плодотворную научно-педагогическую деятельность в Смоленском государственном медицинском институте, академии, университете В.В. Решедько многократно удостоивался государственных наград и почётных грамот администрации вуза и Смоленской области.

В апреле 2021 года здоровье не позволило Вячеславу Васильевичу продолжить работу на кафедре патофизиологии СГМУ, но он до последнего дня оставался незаменимым сотрудником коллектива, готовый и в эти, тяжёлые для него дни помочь, подставить своё плечо в любых обстоятельствах, как на кафедре, так и лично, «бился сердцем» о чужую беду.

Великолепный семьянин, вырастивший сына и дочь, он всегда поддерживал родных и близких, разрешая их самые трудные ситуации.

Пройдя нелёгкий, но яркий жизненный путь, Вячеслав Васильевич заслужил всеобщее уважение, любовь коллег, сотрудников университета и студентов.

Светлая память о Вячеславе Васильевиче Решедько навсегда останется в наших сердцах!

Коллектив кафедры патологической физиологии